(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 038933 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.11

(21) Номер заявки
201691266

(22) Дата подачи заявки
2014.12.17

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИ-CD3 АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/917,346; 61/949,950; 62/026,594; 62/053,582; 62/091,441**
(32) **2013.12.17; 2014.03.07; 2014.07.18; 2014.09.22; 2014.12.12**
(33) **US**
(43) **2017.05.31**
(86) **PCT/US2014/070951**
(87) **WO 2015/095392 2015.06.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чэнь Сиаочэн, Деннис Марк С., Эбенс Аллен Дж. Джр., Джунттила Тиму Т., Келли Роберт Ф., Мэтиеу Мэри А., Сунь Липин Л. (US)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Карпенко О.Ю., Дементьев В.Н., Глухарёва А.О., Клюкин В.А., Строкова О.В., Христофоров А.А. (RU)

(56) WO-A2-2012162067
US-A-5821337
Z. ZHU ET AL.: "Engineering high affinity humanized anti-p185HER2/anti-CD3 bispecific $F(ab')_2$ for efficient lysis of pl85HER2 overexpressing tumor cells", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 62, 28 July 1995 (1995-07-28), pages 319-324, XP001022188, abstract
P. KIEWE ET AL.: "Phase I trial of the trifunctional anti-HER2 x anti-CD3 antibody ertumaxomab in metastatic breast cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 23, no. 16S, 1 June 2005 (2005-06-01), page 2530, XP002391284, abstract
WO-A2-2008119566
WO-A1-2011143545
WO-A1-2010114940

(57) Изобретение относится к области биотехнологии и иммунологии. Предложены биспецифическое антитело, которое связывается с CD20 и CD3, а также композиции и способы применения данного антитела для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения или повышения иммунной функции.

038933 B1

038933 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к антителам к кластеру дифференцировки 3 (CD3) и способам их применения.

Уровень техники

Клеточно-пролиферативные нарушения, такие как рак, характеризуются неконтролируемым ростом клеточных популяций. Они являются основной причиной смерти в развитых странах и второй основной причиной смерти в развивающихся странах, при этом каждый год диагностируют 12 миллионов новых случаев рака и регистрируют 7 миллионов смертей. Согласно подсчетам Национального института рака более полумиллиона американцев умрет от рака в 2013 г., что соответствует приблизительно одной из четырех смертей в стране. Так как численность населения старшего возраста увеличилась, одновременно увеличилась частота заболеваемости раком, так как вероятность развития рака после 70 лет возрастает более чем в два раза. Таким образом, рак представляет существенную и постоянно увеличивающуюся социальную нагрузку.

Традиционные подходы к лечению рака включают химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое вмешательство для удаления солидных опухолей. Недавно была разработана иммунотерапия на основе биспецифических антител. Такие биспецифические антитела способны одновременно связывать антигены клеточной поверхности на цитотоксических клетках и опухолевых клетках с тем, чтобы связанная цитотоксическая клетка разрушала связанную опухолевую клетку. Существующие биспецифические антитела, которые на данный момент проходят клинические исследования, ограничены короткими временами полужизни и/или переменной эффективностью. Следовательно, в данной области техники существует неудовлетворенная потребность в разработке эффективных биспецифических антител для применения в лечении рака.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретение относится к биспецифическому антителу, которое связывается с CD20 и CD3, причем биспецифическое антитело содержит анти-CD3 плечо, содержащее первый связывающий домен, содержащий следующие шесть гипервариабельных областей (HVRs):

(a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(d) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(e) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(f) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; и

анти-CD20 плечо, содержащее второй связывающий домен, содержащий следующие шесть гипервариабельных областей (HVRs):

(a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157;

(b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159;

(d) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160;

(e) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и

(f) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162.

В одном из вариантов первый связывающий домен содержит (a) вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185.

В одном из вариантов второй связывающий домен содержит (a) VH домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266; и (b) VL домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267.

В одном из вариантов биспецифическое антитело содержит анти-CD3 плечо, содержащее первый связывающий домен, содержащий (a) VH домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184; и (b) VL домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, и анти-CD20 плечо, содержащее второй связывающий домен, содержащий (a) VH домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266; и (b) VL домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267.

В одном из вариантов первый связывающий домен связывается с полипептидом CD3 человека или полипептидом CD3 яванского макака (cyno).

В одном из вариантов (a) полипептид CD3 человека представляет собой полипептид CD3ε человека или полипептид CD3γ человека или (b) полипептид CD3 яванского макака представляет собой полипептид CD3ε яванского макака или полипептид CD3γ яванского макака.

В одном из вариантов биспецифическое антитело содержит в Fc-области мутацию замещения, которая снижает эффекторную функцию.

В одном из вариантов мутация замещения приходится на аминокислотный остаток N297, L234, L235 и/или D265 (нумерация EU).

В одном из вариантов мутация замещения выбрана из группы, состоящей из N297G, N297A, L234A, L235A и D265A.

В одном из вариантов биспецифическое антитело является (i) моноклональным, человеческим, гуманизированным или химерным и/или (ii) IgG антителом.

В одном из вариантов (a) анти-CD3 плечо содержит мутации замещения T366S, L368A, Y407V и N297G, а (b) анти-CD20 плечо содержит мутации замещения T366W и N297G.

В одном из вариантов биспецифическое антитело содержит один или более константных доменов тяжелой цепи, при этом один или более константных доменов тяжелой цепи выбраны из первого домена CH1 ($CH1_1$), первого домена CH2 ($CH2_1$), первого домена CH3 ($CH3_1$), второго домена CH1 ($CH1_2$), второго домена CH2 ($CH2_2$) и второго домена CH3 ($CH3_2$).

В одном из вариантов по меньшей мере один из одного или более константных доменов тяжелой цепи сопряжен с константным доменом другой тяжелой цепи, при этом:

(i) каждый из доменов $CH3_1$ и $CH3_2$ содержит выступ или впадину, и при этом выступ или впадина в домене $CH3_1$ совместимы, соответственно, с впадиной или выступом в домене $CH3_2$; или

(ii) каждый из доменов $CH2_1$ и $CH2_2$ содержит выступ или впадину, и при этом выступ или впадина в домене $CH2_1$ совместимы соответственно с впадиной или выступом в домене $CH2_2$.

Одним из аспектов изобретения является выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело.

Одним из аспектов изобретения является вектор экспрессии, содержащий одну или более выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело.

Одним из аспектов изобретения является клетка-хозяин для экспрессии нуклеиновой кислоты, содержащая вектор экспрессии.

Одним из аспектов изобретения является способ получения биспецифического антитела, включающий культивирование клетки-хозяина в культуральной среде и выделение биспецифического антитела из клетки-хозяина или культуральной среды.

Одним из аспектов изобретения является композиция для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения, при этом композиция содержит биспецифическое антитело и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

В одном из вариантов композиция дополнительно содержит антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1 или дополнительный терапевтический агент.

Одним из аспектов изобретения является применение биспецифического антитела в производстве лекарственного средства для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения.

Одним из аспектов изобретения является применение биспецифического антитела в производстве лекарственного средства для повышения иммунной функции.

В одном из вариантов клеточно-пролиферативное нарушение представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, неходжкинской лимфомы (НХЛ), В-клеточной лимфомы, В-клеточного лейкоза, множественной миеломы, рака почек, рака простаты, рака печени, рака головы и шеи, меланомы, рака яичника, мезотелиомы, глиобластомы, ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярной лимфомы (ФЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоидного лейкоза (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарной лимфомы (ЛЛ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), лимфомы центральной нервной системы (ЛЦНС), лимфомы Беркитта (ЛБ), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфомы маргинальной зоны селезенки, лейкоза ворсистых клеток, селезеночной лимфомы/лейкемии, не поддающейся классификации, диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки, варианта лейкоза ворсистых клеток, макроглобулинемии Вальденстрема, болезней тяжелых цепей, болезни тяжелых цепей α, болезни тяжелых цепей γ, болезни тяжелых цепей μ, плазмоклеточной миеломы, солитарной плазмоцитомы кости, экстраоссальной плазмоцитомы, экстранодальной лимфомы маргинальной зоны из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской фолликулярной лимфомы, первичной кожной лимфомы из клеток фолликулярного центра, В-клеточной крупноклеточной лимфомы с преобладанием Т-клеток/гистиоцитов, первичной ДВККЛ ЦНС, первичной кожной ДВККЛ ножного типа, ВЭБ-положительной ДВККЛ пожилого возраста, ДВККЛ, связанной с хроническим воспалением, лимфогранулематоза, первичной медиастинальной (тимусной) В-клеточной крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-клеточной крупноклеточной лимфомы, КАЛ-положительной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, В-клеточной крупноклеточной лимфомы, возникающей вследствие связанной с ВГЧ-8 многоочаговой болезни Кастлемана, первичной выпотной лимфомы: В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, и В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной круп-

ноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина.

В одном из вариантов рак представляет собой ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарную лимфому (ЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому центральной нервной системы (ЛЦНС) или лимфому Беркитта (ЛБ).

Одним из аспектов изобретения является способ лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела.

Одним из аспектов изобретения является способ повышения иммунной функции у субъекта, имеющего клеточно-пролиферативное нарушение, включающий введение субъекту биспецифического антитела.

В одном из вариантов клеточно-пролиферативное нарушение представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, неходжкинской лимфомы (НХЛ), В-клеточной лимфомы, В-клеточного лейкоза, множественной миеломы, рака почек, рака простаты, рака печени, рака головы и шеи, меланомы, рака яичника, мезотелиомы, глиобластомы, ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярной лимфомы (ФЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоидного лейкоза (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарной лимфомы (ЛЛ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), лимфомы центральной нервной системы (ЛЦНС), лимфомы Беркитта (ЛБ), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфомы маргинальной зоны селезенки, лейкоза ворсистых клеток, селезеночной лимфомы/лейкемии, не поддающейся классификации, диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки, варианта лейкоза ворсистых клеток, макроглобулинемии Вальденстрема, болезней тяжелых цепей, болезни тяжелых цепей α, болезни тяжелых цепей γ, болезни тяжелых цепей μ, плазмоклеточной миеломы, солитарной плазмоцитомы кости, экстраоссальной плазмоцитомы, экстранодальной лимфомы маргинальной зоны из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской фолликулярной лимфомы, первичной кожной лимфомы из клеток фолликулярного центра, В-клеточной крупноклеточной лимфомы с преобладанием Т-клеток/гистиоцитов, первичной ДВККЛ ЦНС, первичной кожной ДВККЛ ножного типа, ВЭБ-положительной ДВККЛ пожилого возраста, ДВККЛ, связанной с хроническим воспалением, лимфогранулематоза, первичной медиастинальной (тимусной) В-клеточной крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-клеточной крупноклеточной лимфомы, КАЛ-положительной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, В-клеточной крупноклеточной лимфомы, возникающей вследствие связанной с ВГЧ-8 многоочаговой болезни Кастлемана, первичной выпотной лимфомы: В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, и В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина.

В одном из вариантов рак представляет собой ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарную лимфому (ЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому центральной нервной системы (ЛЦНС) или лимфому Беркитта (ЛБ).

В одном из вариантов способ дополнительно включает введение субъекту антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1 и/или дополнительного терапевтического агента.

В одном из вариантов антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1, представляет собой PD-L1-связывающий антагонист.

В одном из вариантов PD-L1-связывающий антагонист выбран из группы, состоящей из MPDL3280A, YW243.55.S70, MDX-1105 и MEDI4736.

В одном из вариантов антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1, является PD-1-связывающим антагонистом.

В одном из вариантов PD-1-связывающий антагонист выбран из группы, состоящей из MDX-1106 (ниволумаба), MK-3475 (ламбролизумаба) и AMP-224.

В одном из вариантов антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1, является PD-L2-связывающим антагонистом.

В одном из вариантов PD-L2-связывающий антагонист является антителом или иммуноадгезином.

В одном из вариантов способ дополнительно включает введение субъекту ритуксимаба, обинутузумаба или конъюгата антитело-лекарственный препарат (ADC).

В одном из вариантов способ дополнительно включает введение субъекту ADC.

В одном из вариантов ADC представляет собой анти-CD79b ADC.

В одном из вариантов анти-CD79b ADC представляет собой полатузумаб ведотин.

В одном из вариантов биспецифическое антитело вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно, местно, перорально, трансдермально, внутрибрюшинно, интраорбитально, путем имплантации, путем ингаляции, интратекально, интравентрикулярно или интраназально.

В одном из вариантов субъект является человеком.

Одним из аспектов изобретения является набор для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения, отличающийся тем, что он содержит композицию и вкладыш, содержащий инструкции по введению композиции субъекту для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана аминокислотная последовательность одноцепочечного человеческого CD3εγ с 26-мерной линкерной последовательностью, применяемого в экспериментах по картированию эпитопов CD3 (SEQ ID NO: 282).

На фиг. 2A приведена таблица с обобщенными характеристиками отобранных гибридомных клонов. В таблице обобщены результаты экспериментов по связыванию CD3, проведенных методом ИФА с применением $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc человека и яванского макака; экспериментов по связыванию, проведенных методом FACS с применением Т-клеток Jurkat человека, МКПК человека и МКПК яванского макака; экспериментов по активации Т-клеток с применением анализа FACS и экспериментов по определению изотипа.

На фиг. 2B приведена таблица с обобщенными данными по аффинности связывания (величинам КД) отобранных гибридомных клонов для коммерческого человеческого антигена CD3εγ.

На фиг. 3A приведена таблица с обобщенными характеристиками отобранных гибридом. В таблице обобщены результаты экспериментов по связыванию CD3, проведенных методом ИФА с применением $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc человека и яванского макака; экспериментов по связыванию, проведенных методом FACS с применением Т-клеток Jurkat человека, МКПК человека и МКПК яванского макака; экспериментов по активации Т-клеток с применением анализа FACS и экспериментов по определению изотипа.

На фиг. 3B и 3C приведены таблицы с обобщенными данными по аффинности связывания (величинам КД) отобранных гибридомных клонов.

На фиг. 4A показаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов легкой цепи анти-CD3 антител. Последовательности HVR для каждого из антител разграничены и обозначены прямоугольниками.

На фиг. 4B показаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов легкой цепи анти-CD3 антител.

На фиг. 4C показаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов тяжелой цепи анти-CD3 антител.

На фиг. 5A показаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов легкой цепи анти-CD3 антител.

На фиг. 5B показаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов тяжелой цепи анти-CD3 антител.

На фиг. 6A показаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов легкой цепи анти-CD3 антител 21A9 и Rab17.

На фиг. 6B показаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов тяжелой цепи анти-CD3 антител 21A9 и Rab17.

На фиг. 7 приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антител, иллюстрирующее консенсусную последовательность 40G5c, полученную из родственных клональных антител.

На фиг. 8A приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антитела 13A3 и его гуманизированного варианта (hu13A3).

На фиг. 8B приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антитела 30A1 и его гуманизированного варианта (hu30A1).

На фиг. 8C приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антитела 41D9a и его гуманизированного варианта (hu41D9a).

На фиг. 8D приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антитела SP34 и его гуманизированного варианта (huSP34).

На фиг. 8E приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антитела 38E4 и его гуманизированного варианта (hu38E4).

На фиг. 8F приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антитела 40G5 и его гуманизированного варианта (hu40G5).

На фиг. 9A приведена таблица с обобщенными данными по отобранным гуманизированным вариантам анти-CD3 антитела 13A3 и их аффинности связывания, оцененной при помощи коммерческого CD3ε (Creative Biomart, Shirley, NY; номер в каталоге CD3E-2194H).

На фиг. 9B приведена таблица с обобщенными данными по отобранным гуманизированным вариантам анти-CD3 антитела 30A1 и их аффинности связывания, оцененной при помощи коммерческого CD3ε (Creative Biomart, Shirley, NY; номер в каталоге CD3E-2194H).

На фиг. 9C приведена таблица с обобщенными данными по отобранным гуманизированным вариантам анти-CD3 антитела 41D9a и их аффинности связывания, оцененной при помощи коммерческого CD3ε (Creative Biomart, Shirley, NY; номер в каталоге CD3E-2194H).

На фиг. 9D приведена таблица с обобщенными данными по отобранным гуманизированным вариантам анти-CD3 антитела SP34 и их аффинности связывания, оцененной при помощи коммерческого CD3ε (Creative Biomart, Shirley, NY; номер в каталоге CD3E-2194H).

На фиг. 9E приведена таблица с обобщенными данными по отобранным гуманизированным вариантам анти-CD3 антитела 38E4 и их аффинности связывания, оцененной при помощи коммерческого CD3ε (Creative Biomart, Shirley, NY; номер в каталоге CD3E-2194H).

На фиг. 9F приведена таблица с обобщенными данными по отобранным гуманизированным вариантам анти-CD3 антитела 40G5c и их аффинности связывания, оцененной при помощи коммерческого CD3ε (Creative Biomart, Shirley, NY; номер в каталоге CD3E-2194H).

На фиг. 10 приведена таблица с обобщенными данными по аффинности связывания гуманизированных анти-CD3 антител в отношении разных антигенов CD3ε.

На фиг. 11 приведена таблица с обобщенными данными по аффинности связывания гуманизированных анти-CD3 антител от 38E4v1 до 38E4v9 и 40G5c, полученными методом Biacore с человеческим CD3εγ на чипе и анти-CD3 антителами в проточной фракции.

На фиг. 12A приведена таблица с обобщенными данными по относительной аффинности связывания для одиночных аланиновых, сериновых, треониновых или глутаматных мутантов гуманизированного анти-CD3 антитела 38E4v1, содержащего одиночную мутацию в HVR-L3 или HVR-H3 по сравнению с 38E4v1, полученными методом одноциклового или традиционного многоциклового кинетического анализа Biacore.

На фиг. 12B показаны аминокислотные последовательности HVR-L3 (вверху) и HVR-H3 (внизу) гуманизированного анти-CD3 антитела 38E4v1.

На фиг. 13A приведены графики, иллюстрирующие относительное связывание указанного анти-CD3 антитела с аланиновыми вариантами $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc.

На фиг. 13B приведен график, иллюстрирующий относительное количество полученных в результате аланинового сканирования фагмидных мутантов CD3εγ, связанных с анти-CD3 антителами 38E4.v1, 40G5c и SP34.v52, по сравнению с фаговым связыванием CD3εγ дикого типа.

На фиг. 13C приведены графики, иллюстрирующие относительное связывание анти-CD3 антител 38E4.v1, 40G5c и SP34.v52 с отобранными полученными в результате аланинового сканирования фагмидными мутантами CD3εγ как функцию от фаговой концентрации.

На фиг. 13D приведены таблицы, иллюстрирующие относительную аффинность связывания анти-CD3 антител SP34.v52 и 38E4v1 с отобранными полученными в результате аланинового сканирования фагмидными мутантами CD3εγ, согласно данным Biacore. НС = отсутствие выявляемого связывания.

На фиг. 14A показана последовательность 16-мерного полипептида CD3ε, применяемого в исследованиях кокристаллизации с 38E4.v1 Fab.

На фиг. 14B-14F приведена серия изображений кристаллической структуры, иллюстрирующих комплекс hu38E4.v1 Fab/пептид CD3ε в разных ракурсах.

На фиг. 14G приведено выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) для аминокислотных последовательностей анти-CD3 антител hu40G5c и hu38E4.v1 с обведенными остатками каждого антитела, которые важны для связывания CD3 (контактные остатки). Было обнаружено, что обведенные остатки занимают до 5 Å в пептиде CD3 согласно данным кристаллографического анализа. Δ обозначает верньерные позиции (для справки см., например, Foote and Winter. JMB. 224:487, 1992); * обозначает взаимодействия FW-HVR (для справки см., например, Padlan et al., Mol. Immunol. 31:169, 1994); а • обозначает взаимодействия VH-VL (для справки см., например, Padlan et al. Mol. Immunol. 31:169, 1994).

На фиг. 14H приведено изображение кристаллической структуры полипептида CD3ε, связанного

hu38E4.v1 Fab. Все контактные остатки антигена обозначены светлым. Все контактные остатки идентичны для hu38E4.v1 и hu40G5, за исключением того, что в hu40G5 G96 (обозначен темным) представляет собой S96.

На фиг. 14I и 14J приведены ленточные диаграммы кристаллических структур hu38E4.v1 Fab и SP34v52 Fab соответственно в одинаковой ориентации, с перекрытием VL-областью с СКЗ = 2,24.

На фиг. 14K приведена пространственная модель hu38E4.v1 Fab в комплексе с N-терминальным пептидом CD3ε, связанным в углублении между тяжелой и легкой цепями.

На фиг. 14L приведена пространственная модель SP34v52 Fab с N-терминальным пептидом CD3ε, наложенными в той же ориентации, что и комплекс CD3ε/hu38E4.v1 Fab, приведенный на фиг. 14K. Остатки R50 и R52 (оранжевые) HVR-H2 в SP34v52 Fab важны для связывания CD3. Точные места контакта пептида CD3 с SP34v52 Fab обозначены стрелками.

На фиг. 14M приведено изображение кристаллической структуры hu38E4.v1 в комплексе с N-терминальным пептидом CD3εγ и проиллюстрированы ключевые межмолекулярные взаимодействия, в которых участвуют первый остаток пироглутамина и шестой остаток (E6) в CD3εγ. Предполагаемые водородные связи показаны пунктирными линиями.

На фиг. 14N приведена пространственная модель hu38E4.v1 Fab в комплексе с N-терминальным пептидом CD3εγ, связанным в углублении между тяжелой (голубая) и легкой (пурпурная) цепями. Как проиллюстрировано, пятый остаток (E5) направлен в сторону от участка взаимодействия, который содержит шестой остаток (E6) комплекса N-терминального пептида CD3εγ и Fab.

На фиг. 15 приведена общая схема образования TDB-антитела. Конкретное приведенное TDB показано в виде полноразмерного TDB в формате выступ-во-впадину (BBB), которое может содержать любую связанную с агликозилированием мутацию при выработке эукариотической клеткой (например, клеткой CHO). В альтернативном формате выступ может находиться на анти-CD3 плече, а впадина может находиться на плече противоопухолевого антигена. В этом формате также может присутствовать связанная с агликозилированием мутация при выработке эукариотической клеткой (например, клеткой CHO).

На фиг. 16 приведены графики, иллюстрирующие результаты in vitro анализа связывания FACS для различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч серии UCHT1 и анти-CD20 плеч серии 2H7. Связывание опухолевой клеточной линии Bjab B (связывание CD20) представлено слева. Связывание клеток Jurkat (связывание CD3) представлено справа.

На фиг. 17 приведена группа таблиц с обобщенными данными по аффинности моновалентного (вверху) и бивалентного (внизу) связывания в виде величин Кд для различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч серии UCHT1 и анти-CD20 плеч серии 2H7.

На фиг. 18 приведен график, иллюстрирующий результаты анализа FACS in vitro связывания клеток Jurkat (связывание CD3) различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16.

На фиг. 19 приведен график, иллюстрирующий результаты анализа FACS in vitro связывания клеток Jurkat (связывание CD3) различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16.

На фиг. 20 приведен график, иллюстрирующий результаты анализа FACS in vitro связывания клеток Bjab (связывание CD20) различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16.

На фиг. 21A и 21B приведены графики, иллюстрирующие результаты анализа FACS in vitro связывания клеток Jurkat (связывание CD3) различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16.

На фиг. 21C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (мкг/мл) для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 21A и 21B.

На фиг. 22A и 22B приведены графики, иллюстрирующие результаты анализа FACS in vitro связывания клеток Bjab (связывание CD20) различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16.

На фиг. 23 приведен график, иллюстрирующий результаты анализа FACS in vitro связывания клеток Jurkat (связывание CD3) различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16.

На фиг. 24 приведена таблица с обобщенными данными по аффинности связывания для различных CD3/CD20 TDB и Fab, полученными методом анализа Biacore с человеческим CD3εγ на чипе и CD3/CD20 TDB или Fab в проточной фракции.

На фиг. 25A приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия 2H7) с 20000 клеток Bjab и 5× очищенных человеческих Т-клеток $CD8^+$.

На фиг. 25B приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения Bjab по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия 2H7) с

20000 клеток Bjab и 5× очищенных человеческих Т-клеток $CD8^+$ согласно данным анализа FACS.

На фиг. 26А приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия 2H7) с 200000 человеческих МКПК на лунку.

На фиг. 26В приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндогенных (эндо) В-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия 2H7) с 200000 человеческих МКПК на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 27А приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия UCHT1) с 20000 клеток Bjab и 5× очищенных человеческих Т-клеток $CD8^+$.

На фиг. 27В приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения Bjab по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия UCHT1) с 20000 клеток Bjab и 5× очищенных человеческих Т-клеток $CD8^+$ согласно данным анализа FACS.

На фиг. 28А приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия UCHT1) с 200000 человеческих МКПК на лунку.

На фиг. 28В приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения В-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации конкретного CD3/CD20 TDB (серия UCHT1) с 200000 человеческих МКПК на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 29А приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндо-В-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 3) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 29В приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 3) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 30А приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндо-В-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 4) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 30В приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 4) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 31А приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндо-В-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 МКПК яванского макака (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 31В приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 МКПК яванского макака (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 32А приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндо-В-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 МКПК яванского макака (выделенных из донора № 3) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 32В приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 МКПК яванского макака (выделенных из донора № 3) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 33А приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения клеток Bjab по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 МКПК яванского макака на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 33В приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 МКПК яванского макака на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 34А приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндо-В-клеток по

сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 34B приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 35A приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндо-B-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 3) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 35B приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 3) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 36A приведен график, иллюстрирующий процентную долю уничтожения эндо-B-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 4) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 36B приведен график, иллюстрирующий процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 4) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 37A и 37B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 1) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 37C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для активации Т-клеток $CD8^+$ для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 37A и 37B.

На фиг. 38A и 38B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю уничтожения эндо-B-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 1) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 38C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для уничтожения эндо-B-клеток для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 38A и 38B.

На фиг. 39A и 39B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 48 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 1) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 39C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для активации Т-клеток $CD8^+$ для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 39A и 39B.

На фиг. 40A и 40B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю уничтожения эндо-B-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 48 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 1) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 40C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для уничтожения эндо-B-клеток для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 40A и 40B.

На фиг. 41A и 41B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 41C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для активации Т-клеток $CD8^+$ для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 41A и 41B.

На фиг. 42A и 42B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю уничтожения эндо-B-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 24 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 42C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для уничтожения эндо-B-клеток для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 42A и 42B.

На фиг. 43A и 43B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю активации Т-клеток согласно данным по поверхностной экспрессии CD69 и CD25 после 48 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с

200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 43C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для активации Т-клеток $CD8^+$ для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 43A и 43B.

На фиг. 44A и 44B приведены графики, иллюстрирующие процентную долю уничтожения эндо-B-клеток по сравнению с необработанным TDB контролем после 48 ч инкубации различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16, с 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 44C приведена таблица с обобщенными данными по EC_{50} (нг/мл) для уничтожения эндо-B-клеток для каждого CD3/CD20 TDB, исследуемого на фиг. 44A и 44B.

На фиг. 45A приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как антитело, содержащее анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из 72H6, не проявляют in vitro эффективности согласно данным анализа уничтожения Bjab.

На фиг. 45B и 45C приведены графики, иллюстрирующие, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как антитело, содержащее анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из 72H6, не проявляют in vitro эффективности согласно данным анализа уничтожения эндо-B-клеток (B) и активации Т-клеток (C).

На фиг. 46A приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как антитело, содержащее анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из 13A3, проявляют низкую in vitro эффективность согласно данным анализа уничтожения Bjab.

На фиг. 46B приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как антитело, содержащее анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из 30A1, проявляют низкую in vitro эффективность согласно данным анализа уничтожения Bjab.

На фиг. 46C приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как антитело, содержащее анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из 41D9a, проявляют низкую in vitro эффективность согласно данным анализа уничтожения Bjab. Показаны величины EC_{50} (нг/мл) для уничтожения клеток Bjab для каждого исследуемого CD3/CD20 TDB.

На фиг. 46D приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как антитело, содержащее анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из 41D9a, проявляют низкую in vitro эффективность согласно данным анализа уничтожения эндо-B-клеток. Показаны величины EC_{50} (нг/мл) для уничтожения эндо-B-клеток для каждого исследуемого CD3/CD20 TDB.

На фиг. 46E приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как антитело, содержащее анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из 41D9a, проявляют низкую in vitro эффективность согласно данным анализа активации Т-клеток.

На фиг. 47A приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как TDB, содержащие анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из UCHT1v9, 21A9 и 40G5c, проявляют высокую in vitro эффективность согласно данным анализа уничтожения эндо-

B-клеток с применением 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 1) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 47B приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как TDB, содержащие анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из UCHT1v9, 21A9 и 40G5c, проявляют высокую in vitro эффективность согласно данным анализа активации Т-клеток с применением 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 1) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 48A приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как TDB, содержащие анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из UCHT1v9, 21A9 и 40G5c, проявляют высокую in vitro эффективность согласно данным анализа уничтожения эндо-B-клеток с применением 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 48B приведен график, иллюстрирующий, что определенные CD3/CD20 TDB, такие как TDB, содержащие анти-CD20 плечо из 2H7v16 и анти-CD3 плечо из UCHT1v9, 21A9 и 40G5c, проявляют высокую in vitro эффективность согласно данным анализа активации Т-клеток с применением 200000 человеческих МКПК (выделенных из донора № 2) на лунку согласно данным анализа FACS.

На фиг. 49 приведена таблица с обобщенными данными по in vitro эффективности различных CD3/CD20 TDB, содержащих разные комбинации анти-CD3 плеч с анти-CD20 плечом из 2H7v16.

На фиг. 50 показаны аминокислотные последовательности вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) анти-CD20 антитела 2H7.v16.

На фиг. 51 показаны аминокислотные последовательности вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) анти-CD3 антитела hu40G5c.

Фиг. 52A и 52B иллюстрируют, что очищенное CD3/CD20 TDB (40G5c/2H7v16) не характеризуется выявляемым образованием агрегатов согласно данным эксклюзионной хроматографии (ЭХ) (A) и выявляемым образованием гомодимеров (т.е. образованием антител CD3/CD3 или CD20/CD20) согласно данным масс-спектрометрии (B).

На фиг. 53A приведен график, иллюстрирующий фармакокинетику сывороточных концентраций CD3/CD20 TDB при разных дозах в организме крыс Спрег-Доули (СД) в течение времени (по дням) согласно данным анализа фармакокинетики генерического иммуноглобулина (GRIP) или специфического

анализа.

На фиг. 53B приведена таблица с обобщенными данными по количественно определенным величинам выведения (мл/день/кг) исследуемых антител CD3/CD20 TDB при каждой дозировке, исследуемой на фиг. 53A.

На фиг. 54A приведен график, иллюстрирующий, что часть F(ab')2 из CD20 TDB сохраняет такую же эффективность, что и полноразмерное IgG CD20 TDB в отношении уничтожения B-клеток (уничтожения Bjab) in vitro. 20000 клеток Bjab и 200000 МКПК, полученных от здорового донора, инкубировали с разными концентрациями полноразмерного CD20 TDB или $F(ab')_2$ CD20 TDB в течение 24 ч.

На фиг. 54B приведен график, иллюстрирующий, что активность уничтожения B-клеток CD20 TDB зависит от T-клеток, так как для МКПК с сокращенным количеством T-клеток $CD3^+$ не было выявлено уничтожение B-клеток. 20000 клеток Bjab и 200000 МКПК, полученных от здорового донора, или 200000 МКПК с сокращенным количеством T-клеток $CD3^+$ инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB в течение 24 ч.

На фиг. 54C приведен график, иллюстрирующий, что сопоставимое уничтожение B-клеток может быть достигнуто как с $CD4^+$, так и с $CD8^+$ T-клетками в качестве эффекторов. 20000 клеток Bjab и 100000 очищенных T-клеток $CD8^+$ или T-клеток $CD4^+$ инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB в течение 24 ч. Уничтожение клеток и активацию T-клеток, обозначенных $CD69^+CD25^+$, определяли и рассчитывали, как описано ниже.

На фиг. 54D приведен график, иллюстрирующий, что CD20 TDB способно активировать как $CD4^+$, так и $CD8^+$ T-клетки. 20000 клеток Bjab и 100000 очищенных T-клеток $CD8^+$ или T-клеток $CD4^+$ инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB в течение 24 ч. Уничтожение клеток и активацию T-клеток, обозначенных $CD69^+CD25^+$, определяли и рассчитывали, как описано ниже.

На фиг. 54E приведен график, иллюстрирующий, что повышение уровня гранзимов в T-клетках $CD8^+$ проявляется в большей степени после добавления CD20 TDB. 20000 клеток Bjab и 100000 очищенных T-клеток $CD8^+$ или T-клеток $CD4^+$ инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB в течение 24 ч. Индукцию гранзима B выявляли методом FACS.

На фиг. 54F приведен график, иллюстрирующий, что после добавления CD20 TDB для T-клеток $CD8^+$ наблюдается более высокий уровень высвобождения перфорина. 20000 клеток Bjab и 100000 очищенных T-клеток $CD8^+$ или T-клеток $CD4^+$ инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB в течение 24 ч. Концентрацию перфорина в среде определяли методом ИФА.

На фиг. 55 приведена серия графиков по данным проточной цитометрии, показывающих, что активированные T-клетки способны пролиферировать в присутствии CD20 TDB и клеток Bjab.

На фиг. 56A приведена серия графиков, иллюстрирующих кривые доза-ответ для уничтожения B-клеток 8 линий опухолевых B-клеток лейкоза/лимфомы (слева) и уровни экспрессии CD20 для данных линий B-клеток согласно данным FACS, где серым цветом показан изотипический контроль. B-клетки культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% ФБС. Для анализа уничтожения 20000 B-клеток инкубировали с 200000 МКПК, полученными от здорового донора, с разными концентрациями CD20 TDB в течение 24 ч.

На фиг. 56B приведен график, иллюстрирующий широкий диапазон экспрессии CD20 для 8 линий B-клеток, исследуемых на фиг. 56A. T-клетки $CD4^+$ или T-клетки $CD8^+$, полученные из цельной крови здорового донора и помеченные CFSE, инкубировали сначала одни, только с Bjab, только с CD20 TDB или с Bjab и CD20 TDB в течение 24 ч, затем клетки промывали и добавляли свежую среду еще на 48 ч. Интенсивность CFSE T-клеток выявляли методом FACS, который показывает пролиферацию только -клеток в присутствии Bjab и CD20 TDB.

На фиг. 56C приведена группа графиков, иллюстрирующих, что CD20 TDB эффективно уничтожает все 8 линий дозозависимым образом с величинами EC_{50} для уничтожения B-клеток (нг/мл) (вверху) и процентной долей уничтожения B-клеток (внизу), представленными в виде функции экспрессии CD20 на B-клетке-мишени.

На фиг. 56D приведен график, иллюстрирующий, что TDB, нацеленные на пять разных антигенов B-клеток, сопоставимы в отношении опосредования уничтожения клеток Bjab T-клетками. B-клетки культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% ФБС. Для анализа уничтожения 20000 B-клеток инкубировали с 100000 очищенных T-клеток $CD8^+$ от здорового донора с CD20 TDB (TDB A: 2H7v16/UCHT1v9) или TDB, нацеленным на разные антигены B-клеток (т.е. TDB B-E, каждое нацеленное на разные антигены B-клеток), при концентрации 1000 нг/мл в течение 24 ч.

На фиг. 56E приведен график, иллюстрирующий степень уничтожения B-клеток для 10 линий опухолевых B-клеток лейкоза/лимфомы. B-клетки культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% ФБС. Для анализа уничтожения 20000 B-клеток инкубировали с 100000 очищенных T-клеток $CD8^+$ от здорового донора и 1000 нг/мл CD20 TDB (2H7v16/UCHT1v9) в течение 24 ч.

На фиг. 56F приведен график, иллюстрирующий кривые доза-ответ уничтожения для 8 случайных доноров.

На фиг. 56G приведен обобщенный график для EC_{50} (слева) и степени уничтожения B-клеток (справа) с 1000 нг/мл антитела в 24-часовом анализе для 30 доноров.

На фиг. 56H приведена группа графиков, иллюстрирующих, что степень уничтожения B-клеток в течении 24 ч со стороны CD20 TDB сопоставима или превышает уничтожение B-клеток со стороны CD19 scFv. Для аутологичного уничтожения B-клеток 200000 МКПК, полученных от здорового донора, инкубировали в течение 24 ч с CD20 TDB в указанной концентрации. Уничтожение клеток рассчитывали, как описано ниже.

На фиг. 56I приведена группа графиков, иллюстрирующих, что степень уничтожения B-клеток в течении 24 ч со стороны CD20 TDB сопоставима или превышает уничтожение B-клеток со стороны CD19-TDB или CD22-TDB (верхняя панель) или CD79a или CD79b (нижняя панель). Для аутологичного уничтожения B-клеток 200000 МКПК, полученных от здорового донора, инкубировали с 40000 клеток BJAB в течение 24 ч с CD20, CD19, CD22, CD79a или CD79b TDB в указанной концентрации. Уничтожение клеток рассчитывали, как описано ниже.

На фиг. 57A приведена серия графиков, иллюстрирующих относительные величины экспрессии для человеческого CD3ε, зарегистрированные в T-клетках $CD4^+$ (левая панель) и T-клетках $CD8^+$ (центральная панель); и человеческого CD20 в B-клетках $CD19^+$ (правая панель), зарегистрированные в мышиных (mu) или человеческих (hu) МКПК согласно данным FACS. Мышиные МКПК были получены из крови вдвойне трансгенных мышей huCD3/huCD20; человеческие МКПК были получены из крови здорового донора.

На фиг. 57B приведен график, иллюстрирующий, что CD20 TDB не может привлекать мышиные T-клетки к сокращению количества B-клеток без экспрессии человеческого CD3 в трансгенных в отношении человеческого CD20 мышах. Трансгенных мышей huCD20 или вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3 один раз внутривенно обрабатывали антителами, как указано (10 мг/кг для ритуксимаба, 0,5 мг/кг для CD20 TDB и HER2 TDB). Мышиные селезенки получали на Д7 (через 7 дней после обработки антителами). Антитело к человеческому CD20 ритуксимаб использовали в качестве положительного контроля. CD3/HER2 TDB использовали в качестве отрицательного изотипического контроля.

На фиг. 57C приведен график, иллюстрирующий, что CD20 TDB способен привлекать мышиные T-клетки, экспрессирующие huCD3 в организме вдвойне трансгенных в отношении человеческого CD3/CD20 мышей, для эффективного сокращения количества мышиных B-клеток, экспрессирующих huCD20. Трансгенных мышей huCD20 или вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3 один раз внутривенно обрабатывали антителами, как указано (10 мг/кг для ритуксимаба, 0,5 мг/кг для CD20 TDB и HER2 TDB). Мышиные селезенки получали на Д7 (через 7 дней после обработки антителами). CD3/HER2 TDB использовали в качестве отрицательного изотипического контроля.

На фиг. 58A приведена серия графиков временных исследований, показывающих, что обработка CD20 TDB приводила к длительному сокращению количества B-клеток вплоть до Д15 (15 дней после дозирования). Вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3 один раз внутривенно обрабатывали разными дозами CD20 TDB. Брали кровь мышей (Д1, Д8 и Д15).

На фиг. 58B приведен график, иллюстрирующий, что практически полное сокращение количества B-клеток в мышиных селезенках было достигнуто только на Д7 после одной дозы в 0,5 мг/кг, в то время как более низкая доза в 0,05 мг/кг приводила только к частичному сокращению количества B-клеток селезенки. Вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3 один раз внутривенно обрабатывали разными дозами CD20 TDB. Получали селезенки (Д7).

На фиг. 58C приведен график, иллюстрирующий, что надежное сокращение количества B-клеток на Д7 наблюдали в системе кровообращения вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3, обработанных CD20 TDB. Вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3 один раз внутривенно обрабатывали 0,5 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д0-5 мин (через 5 мин после обработки), Д0-2 ч, Д0-8 ч, Д1, Д2, Д3 и Д7. B-клетки, экспрессирующие huCD20 определяли методом FACS.

На фиг. 58D приведена серия графиков, иллюстрирующих активацию T-клеток в организме вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3, обработанных CD20 TDB. Обработанные вдвойне трансгенные мыши huCD3/huCD20 демонстрировали до 80% повышения количества экспрессирующих человеческий CD3ε T-клеток $CD8^+$ через 2 ч после обработки CD20 TDB, которое вернулось к исходному значению на Д2 и Д7 (верхняя панель). Аналогично, количество экспрессирующих человеческий CD3ε T-клеток $CD4^+$ возросло на 80% через 2 ч после обработки CD20 TDB и впоследствии вернулось к исходному значению на Д2. Вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3 один раз внутривенно обрабатывали 0,5 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д0-5 мин (через 5 мин после обработки), Д0-2 ч, Д0-8 ч, Д1, Д2, Д3 и Д7. T-клетки $CD4^+$ и $CD8^+$, экспрессирующие CD3ε, определяли методом FACS.

На фиг. 59A приведена серия графиков по проточной цитометрии, иллюстрирующих, что CD20 TDB сокращает количество B-клеток маргинальной зоны (BMЗ) так же эффективно, как и фолликулярных B-клеток (ФОК) после введения TDB вдвойне трансгенным мышам huCD3/huCD20. Двух вдвойне трансгенных животных (левая и правая панели соответственно) обрабатывали базовым раствором (верхние панели) или одной внутривенной дозой 0,5 мг/кг TDB (нижние панели). Мышиные селезенки собирали на Д7 и анализировали методом FACS.

На фиг. 59B-59E приведена серия графиков, иллюстрирующих, что CD20 TDB сокращает количест-

во В-клеток маргинальной зоны (ВМЗ) (В) так же эффективно, как и фолликулярных В-клеток (ФОК) (С) после одной внутривенной дозы 0,5 мг/кг TDB, вместе с активацией Т-клеток $CD8^+$ (D) и пролиферацией Т-клеток $CD8^+$ (E) в селезенке в указанные временные точки. Мышиные селезенки получали на Д1, Д2, Д3, Д5, Д7 и Д14.

На фиг. 60A приведен график, иллюстрирующий, что гуманизированные мыши NSG, обработанные 3 недельными дозами CD20 TDB в 0,5 мг/кг (режим повторного дозирования) демонстрировали сниженные уровни В-клеток в крови на Д7, при этом на Д21 практически не было выявлено В-клеток. Гуманизированных мышей NSG раз в неделю внутривенно обрабатывали тремя дозами в 0,5 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д-5 (за 5 дней до обработки), Д7, Д14 и Д21. Количество мышиных В-клеток в крови определяли методом FACS.

На фиг. 60B приведен график, иллюстрирующий, что надежное сокращение количества В-клеток на Д21 наблюдали в селезенках гуманизированных мышей NSG, обработанных CD20 TDB. Гуманизированных мышей NSG раз в неделю внутривенно обрабатывали тремя дозами в 0,5 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д21. Количество мышиных В-клеток в крови определяли методом FACS.

На фиг. 60C приведена серия графиков по проточной цитометрии, иллюстрирующих, что Т-клетки $huCD8^+$ пролиферируют, а количество В-клеток $huCD19^+$ сокращается через 7 дней после обработки (Д7) гуманизированных мышей NSG CD20 TDB. Гуманизированных мышей NSG обрабатывали базовым раствором или 0,5 мг/кг CD20 TDB (2H7v16/UCHT1v9). Селезенки контрольных и обработанных CD20 TDB гуманизированных мышей NSG получали на Д7. В-клетки, экспрессирующие huCD19, и Т-клетки, экспрессирующие huCD8, определяли методом FACS.

На фиг. 60D приведен график, иллюстрирующий, что гуманизированные мыши NSG, обработанные 3-недельными дозами CD20 TDB в 0,5 мг/кг (режим повторного дозирования) демонстрировали 10-кратное повышение количества Т-клеток $CD8^+$ на Д7, которое возвращалось к исходному уровню или ниже на Д14 и Д21. Гуманизированных мышей NSG раз в неделю вв (внутривенно) обрабатывали тремя дозами в 0,5 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д-5 (за 5 дней до обработки), Д7, Д14 и Д21. Количество мышиных Т-клеток $CD8^+$ в крови и активацию Т-клеток определяли методом FACS.

На фиг. 60E приведена серия графиков по проточной цитометрии, иллюстрирующих исходные уровни В-клеток $huCD20^+$ (центральные панели) и Т-клеток $huCD8^+$ и $huCD4^+$ (правые панели) от двух гуманизированных мышей NSG согласно данным FACS.

На фиг. 60F приведена серия графиков, иллюстрирующих уровни поверхностной клеточной экспрессии huCD3ε и экспрессии CD20 на В-клетках $CD19^+$ (слева), Т-клетках $CD8^+$ (центр) и Т-клетках $CD4^+$ (справа) согласно данным FACS.

На фиг. 61A приведен график, иллюстрирующий, что CD20 TDB эффективно уничтожает В-клетки ХЛЛ посредством аутологичных Т-клеток. 200000 МКПК инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB в течение 48 ч в среде RPMI, дополненной 10% ФБС.

На фиг. 61B приведен график, иллюстрирующий, что CD20 TDB эффективно индуцирует активацию аутологичных Т-клеток в присутствии В-клеток ХЛЛ. 200000 МКПК инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB в течение 48 ч в среде RPMI, дополненной 10% ФБС.

На фиг. 61C приведена группа графиков, иллюстрирующих, что количество Т-клеток сильно коррелирует с уничтожением В-клеток ХЛЛ ex vivo. 200000 МКПК инкубировали с 1000 нг/мл CD20 TDB в течение 48 ч, одним или с добавлением Т-клеток $CD8^+$, полученных от здорового донора. Процентное содержание В-клеток $CD19^+CD5^+$ и Т-клеток $CD8^+$ в МКПК ХЛЛ составило 90/0,55 для образца A1645, 76/3,5 для A1957, 87/0,63 для A1978, 69/1,3 для A1980. Уничтожение клеток, индукцию гранзима В и активацию Т-клеток определяли методом FACS, как описано ниже.

На фиг. 62A приведена группа графиков, иллюстрирующих, что активация Т-клеток (слева) после дозировок 0,1 мг/кг или 0,5 мг/кг CD20 TDB мышам NSG с привитыми клетками лейкоза ХЛЛ коррелирует с эффективным сокращением количества привитых В-клеток ХЛЛ (справа).

На фиг. 62B приведена группа иммуногистохимических изображений срезов селезенки мышей NSG с привитыми клетками лейкоза ХЛЛ, иллюстрирующих, что после обработки CD20 TDB выявляется лишь малое количество В-клеток. В-клетки и Т-клетки прививали мышам NSG, как описано ниже. Мышей один раз внутривенно обрабатывали HER2 TDB и ритуксимабом в концентрации 0,5 мг/кг, CD20 TDB - в концентрации 0,1 и 0,5 мг/кг, а селезенки получали для анализа FACS через 14 дней после обработки.

На фиг. 63 приведен график, иллюстрирующий аппроксимированный объем опухоли в динамике по времени для привитых опухолей Bjab у мышей ТКИН для группы 1 (базовый раствор: 20 мМ гистидина/ацетата, pH 5,5, 240 мМ сахарозы, 0,02% Твин 20); для группы 2 (CD20 TDB: 2H7v114/UCHT1.v9; 0,5 мг/кг); для группы 3 (базовый раствор: 20 мМ гистидина/ацетата, pH 5,5, 240 мМ сахарозы, 0,02% Твин 20, МКПК) и для группы 4 (CD20 TDB: CD20 2H7v114/CD3 UCHT1.v9; 0,5 мг/кг, МКПК). Эффекторными клетками служили МКПК, полученные от здорового человеческого донора. Мышей обрабатывали в течение двух недель раз в неделю.

На фиг. 64A приведен график, иллюстрирующий относительный уровень экспрессии CD20 на клетках Bjab, NALM-6, SC-1 и OCI-LY 19. В-клетки и Т-клетки прививали мышам NSG, как описано ниже.

Мышей один раз внутривенно обрабатывали HER2 TDB и ритуксимабом в концентрации 0,5 мг/кг, CD20 TDB - в концентрации 0,1 и 0,5 мг/кг, а селезенки получали для анализа ИГХ через 14 дней после обработки.

На фиг. 64B приведен график, иллюстрирующий, что ритуксимаб и CD20 TDB сопоставимы по эффективности в отношении уничтожения клеток Bjab in vitro, которые экспрессируют высокие уровни CD20 на своей клеточной поверхности. МКПК, полученные от здорового донора, не содержали B-клеток и применялись в качестве эффекторных клеток в анализе in vitro уничтожения клеток. 20000 B-клеток и 200000 эффекторных клеток инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB или ритуксимаба в течение 24 ч. Экспрессию CD20 TDB определяли методом FACS.

На фиг. 64C приведен график, иллюстрирующий, что CD20 TDB, но не ритуксимаб, способно уничтожать клетки NALM-6, SC-1 и OCI-LY 19, которые содержат относительно низкие уровни CD20 на своей клеточной поверхности. МКПК, полученные от здорового донора, не содержали B-клеток и применялись в качестве эффекторных клеток в анализе in vitro уничтожения клеток. 20000 B-клеток и 200000 эффекторных клеток инкубировали с разными концентрациями CD20 TDB или ритуксимаба в течение 24 ч. Экспрессию CD20 TDB определяли методом FACS.

На фиг. 64D приведен график, иллюстрирующий уровни экспрессии на поверхности B-клеток незаблокированного антигена CD20 в виде функции от концентрации ритуксимаба-DANA согласно данным FACS. Вдвойне трансгенных мышей CD20/CD3 обрабатывали одной дозой базового раствора или ритуксимаба-DANA (10 мг/кг). Селезенки собирали через 5 дней после обработки.

На фиг. 65A и 65B приведены графики, иллюстрирующие, что CD20 TDB активен в отношении уничтожения B-клеток in vitro в присутствии высоких уровней ритуксимаба (A) или дексаметазона (B). 200000 МКПК, полученных от здорового донора, сначала инкубировали с ритуксимабом-DANA в указанной концентрации в течение 1 ч, затем добавляли CD20 TDB и инкубировали в течение 24 ч. Для анализа с дексаметазоном клетки предварительно обрабатывали в течение ночи 1 мкМ дексаметазона перед добавлением CD20 TDB. Уничтожение клеток рассчитывали, как описано ниже.

На фиг. 66 приведена группа графиков, иллюстрирующих, что CD20 TDB активно в отношении сокращения количества B-клеток в крови (слева) и селезенке (справа) мышей, предварительно обработанных ритуксимабом-DANA. В случае обработки одним агентом вдвойне трансгенных мышей huCD20/CD3 один раз внутривенно обрабатывали в указанной дозировке; в случае комбинированного лечения мышей сначала внутривенно обрабатывали ритуксимабом-DANA, а CD20 TDB инъецировали внутривенно через 30 мин. Кровь брали на Д-7, Д0-2 ч (через 2 ч после обработки TDB) и Д7; селезенки собирали на Д7. Количество B-клеток определяли методом FACS, как описано ниже.

На фиг. 67A приведена группа графиков, иллюстрирующих количество B-клеток (слева), T-клеток $CD4^+$ (середина) и T-клеток $CD8^+$ (справа) в образцах крови от трех яванских макак до и через 7 дней после одноразовой внутривенной обработки 1 мг/кг CD20 TDB. Трех яванских макак один раз внутривенно обрабатывали 1 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д-7 (за 7 дней до дозирования), D0-4 ч (через 4 ч непосредственно после дозирования) и Д7.

На фиг. 67B приведена группа графиков, иллюстрирующих уровни B-клеток, T-клеток $CD4^+$ и T-клеток $CD8^+$ в селезенке (слева), подчелюстных лимфатических узлах (середина) и брыжеечных лимфатических узлах (справа) трех яванских макак через 7 дней после одноразовой внутривенной обработки дозой 1 мг/кг CD20 TDB. Трех яванских макак один раз внутривенно обрабатывали 1 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д-7 (за 7 дней до дозирования), D0-4 ч (через 4 ч непосредственно после дозирования) и Д7.

На фиг. 67C приведена группа графиков, иллюстрирующих уровни B-клеток, T-клеток $CD4^+$ и T-клеток $CD8^+$ в селезенке (слева), подчелюстных лимфатических узлах (середина) и брыжеечных лимфатических узлах (справа) трех яванских макак до одноразовой внутривенной обработки дозой 1 мг/кг CD20 TDB. Трех яванских макак один раз внутривенно обрабатывали 1 мг/кг CD20 TDB. Кровь брали на Д-7 (за 7 дней до дозирования), D0-4 ч (через 4 ч непосредственно после дозирования) и Д7.

На фиг. 67D приведена группа графиков, иллюстрирующих исходные уровни B-клеток, T-клеток $CD4^+$ и T-клеток $CD8^+$ в виде процентной доли от общего количества лимфоцитов, выявленных в селезенке (слева) и подчелюстных лимфатических узлах (справа) контрольных животных, обработанных базовым раствором.

На фиг. 68A приведена группа графиков, иллюстрирующих сывороточную концентрацию CD20 TDB в собранных образцах крови и сыворотки от четырех яванских макак, обработанных 4 раза по разу в неделю 1 мг/кг CD20 TDB путем внутривенного введения.

На фиг. 68B приведена группа графиков, иллюстрирующих концентрацию CD20 TDB в образцах сыворотки, полученных от животных, описанных на фиг. 65 и 66A. На график нанесены средние величины ± с.о.

На фиг. 69A приведена гистограмма, иллюстрирующая экспрессию PD-L1 на клетках A20-huCD20 от A20-huCD20 сингенных мышей Balb/C согласно данным проточной цитометрии.

На фиг. 69B приведен график, иллюстрирующий в динамике относительный объем опухоли для группы 1 (базовый раствор); группы 2 (CD20 TDB в концентрации 0,5 мг/кг); группы 3 (анти-PD-L1 ан-

тело в концентрации 10 мг/кг) и группы 4 (CD20 TDB в концентрации 0,5 мг/кг + анти-PD-L1 антитело).

На фиг. 70 приведен график, иллюстрирующий кривые связывания для каждого из трех FcRH5 TDB, исследуемых в отношении in vitro связывания с CD3-экспрессирующими Т-клетками $CD8^+$.

На фиг. 71A приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток MOLP-2 в виде функции от концентрации FcRH5 TDB с Т-клетками $CD8^+$, выделенными из человеческих МКПК от донора № 1.

На фиг. 71B приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток MOLP-2 в виде функции от концентрации FcRH5 TDB с Т-клетками $CD8^+$, выделенными из человеческих МКПК от донора № 2.

На фиг. 72A приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$ в виде функции от концентрации FcRH5 TDB согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были MOLP-2, а Т-клетки $CD8^+$ Т были получены от донора № 1.

На фиг. 72B приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD107a^+$ в виде функции от концентрации FcRH5 TDB согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были MOLP-2, а Т-клетки $CD8^+$ Т были получены от донора № 1.

На фиг. 72C приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$ в виде функции от концентрации FcRH5 TDB согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были MOLP-2, а Т-клетки $CD8^+$ Т были получены от донора № 2.

На фиг. 72D приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD107a^+$ в виде функции от концентрации FcRH5 TDB согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были MOLP-2, а Т-клетки $CD8^+$ Т были получены от донора № 2.

На фиг. 73 приведена группа графиков, иллюстрирующих кривые связывания для каждого из трех HER2 TDB, исследуемых в отношении in vitro связывания с Her2-экспрессирующими клетками SKBR3 (вверху) и CD3-экспрессирующими Т-клетками $CD8^+$ (внизу).

На фиг. 74A приведен график, иллюстрирующий кривые связывания для трастузумаба (бивалентного), трастузумаба (Fab) и HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) (биспецифического) для in vitro связывания с Her2-экспрессирующими клетками SKBR3.

На фиг. 74B приведен график, иллюстрирующий процентную долю жизнеспособных клеток SKBR3 в виде функции от концентрации трастузумаба (бивалентного), трастузумаба (Fab) и HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) (биспецифического) согласно данным люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CELLTITERGLO®.

На фиг. 74C приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR, опосредованного антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью (АЗКЦ), в присутствии трастузумаба (T-mab), трастузумаба, вырабатываемого в E. coli (T-mab E. coli), и HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным высвобождения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) из лизированных клеток.

На фиг. 75 приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 в виде функции от концентрации HER2 TDB (hu4D5-TDB, hu4D5.91A-TDB и hu4D5.Y100A-TDB).

На фиг. 76A приведена серия панелей. На верхней панели приведено изображение кристаллической структуры внеклеточного домена (ВКД) HER2, связанного hu4D5 Fab (трастузумаб), 2C4 Fab (пертузумаб) и 7C2. На нижней панели приведена ленточная структура CD3ε, связанного 2C11, 38E4v1 и 40G5c.

На фиг. 76B приведена таблица, в которой указана аффинность связывания, представленная константой диссоциации $K_Д$ (нМ), HER2-TDB для трех разных плеч HER2: hu4D5, 2C4 и 7C2. На нижней правой панели приведена таблица, в которой указана аффинность связывания, представленная константой диссоциации $K_Д$ (нМ), HER2-TDB для трех разных плеч CD3ε: 38E4v1, 40G5c и 2C11.

На фиг. 76C приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения HER2-экспрессирующих клеток MCF7 в виде функции от концентрации HER2-TDB (hu4D5-TDB, 2C4-TDB и 7C2-TDB). Цитотоксичность определяли по высвобождению лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

На фиг. 77 приведен график, иллюстрирующий, что плечи HER2 hu4D5 и 2C4 являются эффективными медиаторами уничтожения клеток, на что указывает максимальная процентная доля целевого уничтожения клеток SKBR3, достигаемая при обработке следующими вариантами HER2-TDB: hu4D5-38E4v1, hu4D5-40G5c, 2C4-38E4v1, 2C4-40G5c, 7C2-38E4v1 и 7C2-40G5c.

На фиг. 78 приведена серия графиков, иллюстрирующих зависимую от дозы эффективность вариантов HER2-TDB в отношении уничтожения HER2-экспрессирующих клеточных линий SKBR3 (слева) и HER2-экспрессирующих клеточных линий MCF7 (справа) с величинами EC_{50} для целевого уничтожения клеток (пМ).

На фиг. 79 приведена серия графиков, иллюстрирующих долю целевого уничтожения HER2-экспрессирующих клеток SKBR3 для разных TDB с плечами HER2 (hu4D5, 2C4 и 7C2), спаренными с высокоаффинными (38E4v1) или низкоаффинными (40G5c) плечами CD3, в виде функции от концентра-

ции TDB (нг/мл).

На фиг. 80 приведена серия панелей. На панели слева показана зависимая от дозы эффективность вариантов HER2-TDB (hu4D5-38E4v1, 2C4-38E4v1, 7C2-38E4v1; hu4D5-40G5c, 2C4-40G5c, 7C2-40G5c) в отношении уничтожения HER2-экспрессирующих клеточных линий SKBR3 и HER2-экспрессирующих клеточных линий MCF7 с величинами EC_{50} для целевого уничтожения клеток (пМ). На панели справа приведена таблица с соотношением EC_{50} данных вариантов HER2-TDB для MCF7 и SKBR3 клеток-мишеней для трех экспериментов.

На фиг. 81 приведена серия панелей. На верхней панели приведена таблица с перечнем вариантов плеча HER2 hu4D5 (hu4D5v7, hu4D5v5, hu4D5v10, hu4D5v31, hu4D5.Y100A) для HER2-TDB (плечо CD3 40G5c) и соответствующими EC_{50} (нг/мл) для целевого уничтожения клеток SKBR3, аффинностью связывания HER2 ($K_Д$, нМ) вдобавок к соотношению аффинности связывания $K_Д$ HER2 и EC_{50} целевого уничтожения клеток SKBR3 между вариантами hu4D5 и hu4D5. На нижней панели приведен график, иллюстрирующий корреляцию между соотношением EC_{50} SKBR3 для вариантов hu4D5 HER2-TDB (hu4D5, hu4D5v7, hu4D5v5, hu4D5v10 и hu4D5v31) и соответствующим соотношением $K_Д$ для вариантов hu4D5 HER2-TDB.

На фиг. 82 приведена серия графиков, иллюстрирующих процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 и MCF7 в виде функции от концентрации следующих вариантов HER2-TDB: hu4D5-40G5c (вверху слева), hu4D5v7-40G5c (вверху в центре), hu4D5v5-40G5c (вверху справа), hu4D5v10-40G5c (внизу слева), hu4D5v31-40G5c (внизу в центре), hu4D5.Y100A-40G5c (внизу справа).

На фиг. 83 приведена серия графиков. График слева иллюстрирует процентную долю целевого уничтожения клеток в виде функции от концентрации (мкг/мл) блокирующих HER2 бивалентных моноспецифических антител, специфических в отношении указанного плеча HER2 из HER2-TDB. (блокирующие HER2 антитела: бивалентные моноспецифические антитела к hu4D5, 2C4 и 7C2. HER2-TDB: hu4D5-40G5c, 2C4-40G5c и 7C2-38E4v1 в фиксированной концентрации: 10 нг/мл). График справа иллюстрирует процентную долю жизнеспособных клеток в виде функции от концентрации антитела к HER2 (hu4D5) трастузумаба в присутствии и отсутствие HER2-TDB hu4D5-40G5c.

На фиг. 84 приведена серия панелей. На верхней панели приведена таблица с реактивностью вариантов плеча HER2 с HER2 согласно данным разных анализов связывания вдобавок к реактивности клонов HER2 с антителом к hu4D5 трастузумабом. На нижней панели приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток в виде функции от концентрации (пМ) биспецифического в отношении HER2 Fab для заданных клонов (hu4D5, 3H4 и 2H11). Величины EC_{50} приведены для каждого клона в пМ.

На фиг. 85 приведена таблица с информацией по аффинности и реактивности для вариантов плеча CD3 HER2-TDB (38E4v1, 38E4, SP34, 40G5c и 2C11).

На фиг. 86 приведен график, иллюстрирующий целевое уничтожение HER2-экспрессирующих клеток CT26 в виде функции от концентрации (нг/мл) вариантов HER2-TDB (hu4D5-2C11, hu4D5-SP34, 7C2-2C11 и 2C4-2C11). Эффекторные клетки: полученные из CD3-TG Т-клетки.

На фиг. 87A приведен график, иллюстрирующий объем опухоли ($мм^3$), измеряемый в течение времени (0-5 дней) у животных, обработанных базовым раствором или HER2-TDB (0,5 мг/кг).

На фиг. 87B приведена серия графиков. Верхний левый график иллюстрирует процентную долю периферических клеток $CD45^+$ на 5 клеток, выявляемых на 6 день после обработки базовым раствором или HER2-TDB (0,5 мг/кг). Верхний правый график иллюстрирует процентную долю периферических клеток $CD45^+$, которые представляют собой клетки $CD8^+$, выявляемые на 6 день после обработки базовым раствором или HER2-TDB (0,5 мг/кг). Нижний левый график иллюстрирует процентную долю периферических клеток $CD45^+$, которые представляют собой клетки $CD4^+$, выявляемые на 6 день после обработки базовым раствором или HER2-TDB (0,5 мг/кг). Нижний левый график иллюстрирует процентную долю периферических клеток $CD8^+$, которые представляют собой IFN^+, выявляемые на 6 день после обработки базовым раствором или HER2-TDB (0,5 мг/кг).

На фиг. 88A приведена серия графиков. Верхний график иллюстрирует каскадную гистограмму процентного изменения объема опухоли у животных, обработанных базовым раствором или вариантом HER2-TDB (hu4D5-SP34 или hu4D5-2C11; 0,5 мг/кг; BB, раз в неделю, 5 недель). Нижний график иллюстрирует каскадную гистограмму процентного изменения объема опухоли у животных, обработанных вариантом HER2-TDB (2C4-38E4; 0,5 мг/кг; BB, раз в неделю, 5 недель).

На фиг. 88B приведена серия графиков. Верхний график иллюстрирует объем опухоли в виде процентной доли от исходного объема как функцию от времени (в днях) для животных, обработанных базовым раствором или HER2-TDB (hu4D5-SP34). Нижний график иллюстрирует объем опухоли в виде процентной доли от исходного объема как функцию от времени (в днях) для животных, обработанных базовым раствором или HER2-TDB (hu4D5-2C11). (HER2-TDB: 0,5 мг/кг; BB, раз в неделю, 5 недель).

На фиг. 89 приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD107a^+$ в виде функции от концентрации HER2 TDB (hu4D5-TDB, hu4D5.91A-TDB и hu4D5.Y100A-TDB) hu4D5 согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были клетки SKBR3; эффекторными клетками были Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 3:1.

На фиг. 90A приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5 и SP34/hu4D5).

На фиг. 90B приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 в виде функции от концентрации HER2 TDB (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 и 40G5c/hu4D5).

На фиг. 90C приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 в виде функции от концентрации HER2 TDB (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 и 40G5c/hu4D5).

На фиг. 91A приведен график, иллюстрирующий кривую связывания для каждого из трех HER2-TDB (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 и 40G5c/hu4D5), исследуемых в отношении in vitro связывания с CD3-экспрессирующими Т-клетками $CD8^+$, согласно данным анализа FACS.

На фиг. 91B приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$ в виде функции от концентрации HER2-TDB (SP34/hu4D5, 38E4c/hu4D5 и 40G5c/hu4D5).

На фиг. 92A приведен график, иллюстрирующий кривую связывания для двух HER2 TDB (38E4c/hu4D5 и 38E4/hu4D5), исследуемых в отношении in vitro связывания с CD3-экспрессирующими Т-клетками $CD8^+$, согласно данным анализа FACS.

На фиг. 92B приведен график, иллюстрирующий кривую связывания для двух HER2 TDB (38E4c/hu4D5 и 38E4/hu4D5), исследуемых в отношении in vitro связывания с Her2-экспрессирующими клетками SKBR3, согласно данным анализа FACS.

На фиг. 92C приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 в виде функции от концентрации HER2 TDB (38E4c/hu4D5 и 38E4/hu4D5) согласно данным анализа FACS. Эффекторными клетками были человеческие Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 3:1.

На фиг. 92D приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$ в виде функции от концентрации HER2-TDB (38E4c/hu4D5 и 38E4/hu4D5).

На фиг. 93A приведен график, иллюстрирующий процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$ гранзим B^+ в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были клетки SKBR3; эффекторными клетками были Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 3:1.

На фиг. 93B приведена серия графиков, иллюстрирующих опосредованный Т-клетками HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) экзоцитоз гранул клеток-мишеней, регистрируемый методом ИФА для перфорина и гранзимов A и B, а также процентную долю целевого уничтожения клеток согласно данным высвобождения ЛДГ. Клетками-мишенями были клетки SKBR3; эффекторными клетками были МКПК; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 30:1.

На фиг. 93C приведена серия графиков, иллюстрирующих опосредованный Т-клетками HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) апоптоз клеток-мишеней, определяемый по активности каспазы-3 и каспазы-7 в анализе CASPASE-GLO® 3/7, апоптоз согласно анализу выявления гибели клеток $ELISA^{plus}$ и высвобождения ЛДГ. Клетками-мишенями были клетки SKBR3; эффекторными клетками были МКПК; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 10:1.

На фиг. 93D приведены данные вестерн-блоттинга (вверху), иллюстрирующие экспрессию Her2 в трансфицированных 3T3 клетках, график (внизу), иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток активированными Т-клетками в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным высвобождения ЛДГ Клетками-мишенями были клетки 3T3-вектор и 3T3-HER2; эффекторными клетками были МКПК; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 10:1.

На фиг. 93E приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток BT474 в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) в присутствии Fab трастузумаба (T-Fab) или растворимого внеклеточного домена HER2 (ВКД) согласно данным высвобождения ЛДГ Эффекторными клетками были Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 5:1.

На фиг. 93F приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) после сокращения количества клеток $CD3^+$ из популяции эффекторных клеток МКПК. Соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 20:1.

На фиг. 94A приведена серия графиков, иллюстрирующих процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$ (слева) и Т-клеток $CD8^+CD107a^+$ (середина) в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным анализа FACS, и процентную долю целевого уничтожения клеток SKBR3 в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) (справа). Клетками-мишенями были клетки SKBR3; эффекторными клетками были Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 3:1.

На фиг. 94B приведена серия графиков, иллюстрирующих процентную долю целевого уничтожения клеток BT474 в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) (слева) и процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$гранзимB^+ в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) (справа) согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были клетки BT474; эффекторными клетками были Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени указано.

На фиг. 95A приведена серия графиков, иллюстрирующих экспрессию CFSE в Т-клетках $CD8^+$ в присутствии клеток-мишеней SKBR3 и/или HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5).

На фиг. 95B приведен график, иллюстрирующий кратность изменения числа клеток $CD8^+$ в виде функции от времени после инкубации с клетками-мишенями SKBR3 и HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным анализа FACS.

На фиг. 95C приведена серия графиков, иллюстрирующих кратность изменения числа клеток $CD8^+$ в виде функции от времени после инкубации с клетками-мишенями SKBR3, HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) и 20 нг/мл IL-2 согласно данным анализа FACS.

На фиг. 96A приведены данные вестерн-блоттинга, иллюстрирующие уровень экспрессии Her2 для панели человеческих опухолевых клеточных линий.

На фиг. 96B приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным высвобождения ЛДГ. Клетками-мишенями были BJAB, MDA435, MDA231, MCF7, MDA453, SKBR3 и BT474; эффекторными клетками были МКПК; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 25:1.

На фиг. 96C приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были MCF7 и SKBR3; эффекторными клетками были МКПК; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 20:1.

На фиг. 96D приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были BJAB и SKBR3; эффекторными клетками были МКПК; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 20:1.

На фиг. 96E приведена таблица, иллюстрирующая число копий HER2 для панели клеток-мишеней и для каждого из них EC50 HER2 TDB и процентную долю занятости HER2 при этой концентрации. Клетками-мишенями являются MDA435, MDA231, MCF7, MDA453, BT474 HSKBR3.

На фиг. 97A приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным высвобождения ЛДГ. Клетками-мишенями были SKBR3, HCC1569, KPL4, HCC202, ЛМТ1 и CALU3; эффекторными клетками были МКПК; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 10:1.

На фиг. 97B приведен график, иллюстрирующий процентную долю жизнеспособных клеток-мишеней в виде функции от концентрации трастузумаб эмтанзина (T-DM1) согласно данным люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CELLTITERGLO®. Клетками-мишенями были родительские BT474-M1 и устойчивые к T-DM1 BT474-M1; эффекторными клетками были Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 3:1.

На фиг. 97C приведен график, иллюстрирующий процентную долю жизнеспособных клеток-мишеней в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным анализа FACS. Клетками-мишенями были родительские BT474-M1 и устойчивые к T-DM1 BT474-M1; эффекторными клетками были Т-клетки $CD8^+$; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 3:1.

На фиг. 98 приведены график и таблица, иллюстрирующие фармакокинетику (ФК) HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) у крыс Спрег-Доули согласно данным ИФА.

На фиг. 99A приведен график, иллюстрирующий относительный объем опухоли в динамике по времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг); группы 2 (МКПК(1) + базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг); группы 3 (МКПК(1) + HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) в концентрации 0,5 мг/кг); группы 4 (МКПК(2) + базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 5 (МКПК(2) + HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 99B приведен график, иллюстрирующий процентное изменение объема опухоли в динамике по времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 2 (HER2 TDB (hu4D5/2C11) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 99C приведена гистограмма, иллюстрирующая процентное изменение объема опухоли в динамике по времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 2 (HER2 TDB (hu4D5/2C11) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 99D приведен график, иллюстрирующий относительный объем опухоли в динамике по времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 2 (HER2 TDB (hu4D5/2C11) в концентрации 0,5 мг/кг). Респондеры включали опухоли, которые на момент начала лечения превышали 1000 $мм^3$.

На фиг. 99E приведен график, иллюстрирующий процентное изменение объема опухоли в динамике по времени для группы 1 (CD3-плечо контрольного HER2 TDB (hu4D5/SP34) в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 2 (контрольное TDB (2C11) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 99F приведен график, иллюстрирующий относительный объем опухоли в динамике по времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 2 (HER2 TDB (hu4D5/SP34) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 99G приведен график, иллюстрирующий относительный объем опухоли в динамике по

времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг); группы 2 (HER2 TDB (hu4D5/2C11) в концентрации 0,5 мг/кг); группы 3 (контрольное TDB (2C11) в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 4 (T-DM1 в концентрации 15 мг/кг).

На фиг. 100A приведен график, иллюстрирующий относительный объем опухоли в динамике по времени для группы 1 (необработанной); группы 2 (HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 100B приведен график, иллюстрирующий относительный объем опухоли в динамике по времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг); группы 2 (МКПК(3) + базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг) и группы 3 (МКПК(3) + контрольное TDB (2C11) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 101A приведен график, иллюстрирующий аффинность связывания для антитела CD3-UCHT1, исследуемого в отношении in vitro связывания с человеческим CD3 на человеческих Т-клетках, Т-клетках CD3 TG и Т-клетках BALB/c согласно данным анализа FACS.

На фиг. 101B приведен график, иллюстрирующий аффинность связывания для антитела CD3-2C11, исследуемого в отношении in vitro связывания с мышиным CD3 на Т-клетках CD3 TG и Т-клетках BALB/c согласно данным анализа FACS.

На фиг. 102A приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток CT26-HER2 в виде функции от концентрации HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) согласно данным анализа FACS. Эффекторными клетками были выделенные Т-клетки человеческой периферической крови, трансгенные Т-клетки селезенки huCD3 и Т-клетки селезенки BALB/c.

На фиг. 102B приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток CT26-HER2 в виде функции от концентрации HER2 TDB (hu4D5/2C11) согласно данным анализа FACS. Эффекторными клетками были выделенные Т-клетки человеческой периферической крови, трансгенные Т-клетки селезенки huCD3 и Т-клетки селезенки BALB/c.

На фиг. 103 приведен график, иллюстрирующий относительный объем опухоли в динамике по времени для группы 1 (базовый раствор в концентрации 0,5 мг/кг); и группы 2 (HER2 TDB (hu4D5/SP34) в концентрации 0,5 мг/кг).

На фиг. 104 приведен график, иллюстрирующий кривые связывания для каждого из трех LYPD1 TDB, исследуемых в отношении in vitro связывания с CD3-экспрессирующими Т-клетками $CD8^+$.

На фиг. 105 приведен график, иллюстрирующий процентную долю целевого уничтожения клеток OVCAR3.Luc в виде функции от концентрации LYPD1 TDB.

На фиг. 106 приведена группа графиков, иллюстрирующих процентную долю Т-клеток $CD8^+CD69^+$ (слева) и $CD8^+CD25^+$ (справа) в виде функции от концентрации LYPD1 TDB согласно данным анализа FACS. Эффекторными клетками были клетки OVCAR3.Luc; соотношение эффекторные клетки:клетки-мишени = 3:1.

На фиг. 107 показаны аминокислотные последовательности вариабельного домена легкой цепи (вверху) и вариабельного домена тяжелой цепи (внизу) анти-RET антитела 41205.v6.

На фиг. 108A приведен график, иллюстрирующий объем опухоли ($мм^3$) в виде функции от времени (в днях) для группы 1 (базовый раствор, qwx3, ВВ; n=9); группы 2 (CD20 TDB (2H7-mu2C11), 0,5 мг/кг, qwx3, ВВ; n=9); группы 3 (анти-PD1 (mu8F11 DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ; n=9) и группы 4 (анти-PD1 (mu8F11 DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ + CD20 TDB (2H7-mu2C11), 0,5 мг/кг, qwx3, ВВ; n=9).

На фиг. 108B приведен график, иллюстрирующий объем опухоли ($мм^3$) в виде функции от времени (в днях) для группы 1 (базовый раствор, qwx3, ВВ; n=9); группы 2 (CD20 TDB (2H7-mu2C11), 0,5 мг/кг, qwx3, ВВ; n=9); группы 3 (анти-PD1 (mu8F11 DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ; n=9) и группы 4 (анти-PD1 (mu8F11 DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ + CD20 TDB (2H7-mu2C11), 0,5 мг/кг, qwx3, ВВ; n=9). Сплошной жирной линией представлен аппроксимированный объем опухоли для данной группы.

Подробное описание вариантов реализации изобретения

I. Определения.

Употребляемый в данном документе термин "примерно" относится к обычному диапазону погрешностей для соответствующей величины, хорошо известному специалисту в данной области техники. В данном документе применение "примерно" по отношению к величине или параметру включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся непосредственно к этой величине или параметру.

В контексте данного документа "акцепторная человеческая каркасная область" представляет собой каркасную область, содержащую аминокислотную последовательность каркасной области вариабельного домена легкой цепи (VL) или каркасной области вариабельного домена тяжелой цепи (VH), полученную из каркасной области человеческого иммуноглобулина или человеческой консенсусной каркасной области согласно приведенному ниже определению. Акцепторная человеческая каркасная область, "полученная из" каркасной области человеческого иммуноглобулина или человеческой консенсусной каркасной области, может содержать аналогичную аминокислотную последовательность или она может содержать изменения в аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения количество аминокислотных изменений составляет 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее или 2 или менее. В некоторых вариантах реализации

изобретения акцепторная человеческая каркасная область VL идентична по последовательности с последовательностью каркасной области VL человеческого иммуноглобулина или человеческой консенсусной каркасной области.

"Аффинность" относится к силе суммарного нековалентного взаимодействия между одним связывающим участком молекулы (например, антитела) и его партнером по связыванию (например, антигеном). Если не указано иное, в контексте данного документа "аффинность связывания" относится к характерной аффинности связывания, которая отображает 1:1 взаимодействие между представителями связывающейся пары (например, антителом и антигеном). Аффинность молекулы X по отношению к ее партнеру Y в общем случае может быть представлена константой диссоциации (Кд). Аффинность можно измерить обычными известными в данной области техники способами, включая описанные в данном документе. Конкретные иллюстративные и типовые варианты реализации для измерения аффинности связывания описаны ниже.

Антитело с "созревшей аффинностью" относится к антителу с одним или более изменениями в одной или более гипервариабельных областях (HVR) по сравнению с родительским антителом, которое не содержит таких изменений, при этом указанные изменения приводят к улучшению аффинности антитела в отношении антигена.

Термины "анти-CD3 антитело" и "антитело, которое связывается с CD3" относятся к антителу, которое способно связывать CD3 с достаточной аффинностью, чтобы антитело можно было применять в качестве диагностического и/или терапевтического агента для нацеливания на CD3. В одном варианте реализации изобретения степень связывания анти-CD3 антитела с неродственным, не являющимся CD3 белком составляет менее примерно 10% от связывания антитела с CD3 согласно данным, например, радиоиммуноанализа (РИА). В определенных вариантах реализации изобретения антитело, которое связывается с CD3 характеризуется константой диссоциации (Кд), составляющей ≤1 мкМ, ≤100, ≤10, ≤1, ≤0,1, ≤0,01 или ≤0,001 нМ (например, 10^{-8} М или менее, например, от 10^{-8} до 10^{-13} М, например, от 10^{-9} до 10^{-13} М). В определенных вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитело связывается с эпитопом CD3, который является консервативным для CD3 от разных видов.

Термин "антитело" применяется в данном документе в самом широком смысле и включает различные структуры антител, включая, но не ограничиваясь этим, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и фрагменты антител, до тех пор, пока они демонстрируют необходимую антигенсвязывающую активность.

"Фрагмент антитела" относится к молекуле, отличной от интактного антитела, которая содержит часть интактного антитела, которая связывает антиген, с которым связывается интактное антитело. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются этим, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv) и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Под "связывающим доменом" подразумевается часть соединения или молекулы, которая специфически связывается с эпитопом-мишенью, антигеном, лигандом или рецептором. Связывающие домены включают, но не ограничиваются этим, антитела (например, моноклональные, поликлональные, рекомбинантные, гуманизированные и химерные антитела), фрагменты антител или их части (например, фрагменты Fab, $F(ab')_2$, scFv-антитела, SMTP, доменные антитела, диатела, минитела, scFv-Fc, аффитела, нанотела и VH и/или VL домены антител), рецепторы, лиганды, аптамеры и другие молекулы, имеющие определенного партнера по связыванию.

"Химиотерапевтический агент" представляет собой химическое соединение, применяемое в лечении рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа или циклофосфамид (ЦИТОКСАН®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметиломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); дельта-9-тетрагидроканнабинол (дронабинол, МАРИНОЛ®); бета-лапахон; лапахол; колхицины; бетулиновую кислоту; камптотецин (включая синтетический аналог топотекан (ГИКАМТИН®), CPT-11 (иринотекан, КАМПТОЗАР®), ацетилкамптотецин, скополектин и 9-аминокамптотецин); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); подофиллотоксин; подофиллиновую кислоту; тенипозид; криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорофосфамид, эстрамустин, ифосфамид мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энедииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II (см., например, Nicolaou et al., Angew. Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)); CDP323, оральный ингибитор интегрина альфа-4; динемицин, включая динемицин A; эсперамицин; а также неокарциностатино-

вый хромофор и родственные хромопротеиновые энедииновые антибиотические хромофоры), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая АДРИАМИЦИН®, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролидино-доксорубицин, липосомальный доксорубицин HCl для инъекций (ДОКСИЛ®), липосомальный доксорубицин TLC D-99 (МИОЦЕТ®), пэгилированный липосомальный доксорубицин (КЕЛИКС®) и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат, гемцитабин (ГЕМЗАР®), тегафур (УФТОРАЛ®), капецитабин (КСЕЛОДА®), эпотилон и 5-фтороурацил (5-FU); комбретастатин; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; добавку для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такую как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиниум ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2'-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин T-2, верракурин A, роридин A и ангуидин); уретан; виндезин (ЭЛДИЗИН®, ФИЛДЕЗИН®); дакарбазин; маннумустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); тиотепу; таксоид, например, паклитаксел (ТАКСОЛ®, Bristol Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), альбумин-стабилизированный нанодисперсный паклитаксел (АБРАКСАН™) и доцетаксел (ТАКСОТЕР®, Rhome-Poulene Rorer, Antony, France); хлорамбуцил; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые агенты, такие как цисплатин, оксалиплатин (например, ЭЛОКСАТИН®) и карбоплатин; алкалоиды барвинка, которые предотвращают полимеризацию тубулина, приводящую к образованию микротрубочек, включая винбластин (ВЕЛБАН®), винкристин (ОНКОВИН®), виндезин (ЭЛДИЗИН®, ФИЛДЕЗИН®) и винорелбин (НАВЕЛБИН®); этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; лейковорин; новантрон; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДМФО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота, включая бексаротен (ТАРГРЕТИН®); бифосфонаты, такие как клодронат (например, БОНЕФОС® или ОСТАК®), этидронат (ДИДРОКАЛ®), NE-58095, золедроновую кислоту/золедронат (ЗОМЕТА®), алендронат (ФОСАМАКС®), памидронат (АРЕДИЯ®), тилудронат (СКЕЛИД®) или ризедронат (АКТОНЕЛ®); троксацитабин (аналог 1,3-диоксолан-нуклеозид-цитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных каскадах, вовлеченных в аберрантную клеточную пролиферацию, таких как, например, PKC-альфа, Raf, H-Ras и рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R) (например, эрлотиниб (Тарцева™)), и VEGF-A, который снижает клеточную пролиферацию; вакцины, такие как вакцина ТЕРАТОП®, и вакцины для генной терапии, например вакцина АЛЛОВЕКТИН®, вакцина ЛЕУВЕКТИН® и вакцина ВАКСИД®; ингибитор топоизомеразы 1 (например, ЛУРТОТЕКАН®); rmRH (например, АБАРЕЛИКС®); BAY439006 (сорафениб; Bayer); SU-11248 (сунитиниб, СУТЕНТ®, Pfizer); перифозин, ингибитор COX-2 (например, целекоксиб или эторикоксиб), ингибитор протеасом (например, PS341); бортезомиб (ВЕЛКЕЙД®); CCI-779; типифарниб (R11577); сорафениб, ABT510; ингибитор Bcl-2, такой как облимерсен натрий (ГЕНАСЕНС®); пиксантрон; ингибиторы EGFR; ингибиторы тирозинкиназы; ингибиторы серинтреонинкиназы, такие как рапамицин (сиролимус, РАПАМУН®); ингибиторы фарнезилтрансферазы, такие как лонафарниб (SCH 6636, САРАСАР™); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных соединений; а также комбинации двух или более вышеуказанных соединений, такие как CHOP - сокращение, обозначающее комбинированную терапию циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном; и FOLFOX - сокращение, обозначающее схему лечения оксалиплатином (ЭЛОКСАТИН™) в комбинации с 5-FU и лейковорином, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных соединений; а также комбинации двух или более вышеуказанных соединений.

Химиотерапевтический агент согласно определению данного документа включает "антигормональные агенты" или "эндокринные терапевтические средства", действие которых состоит в регуляции, снижении, блокировании или ингибировании действий гормонов, которые могут стимулировать рост рака. Это могут быть собственно гормоны, включая, но не ограничиваясь этим, антиэстрогены и селективные

модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая тамоксифен НОЛВАДЕКС®), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и ФАРЕСТОН (торемифен); ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, которая регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглутетимид, мегестрола ацетат МЕГАС®, эксеместан АРОМАЗИН®, форместанин, фадрозол, ворозол РИВИЗОР®, летрозол ФЕМАРА® и анастрозол АРИМИДЕКС®; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог 1,3-диоксоланнуклеозид-цитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных каскадах, вовлеченных в аберрантную клеточную пролиферацию, таких как, например, PKC-альфа, Raf и H-Ras; рибозимы, такие как ингибитор экспрессии VEGF (например, рибозим АНГИОЗИМ®) и ингибитор экспрессии HER2; вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например вакцина АЛЛОВЕКТИН®, вакцина ЛЕУВЕКТИН® и вакцина ВАКСИД®; ПРОЛЕЙКИН® rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1 ЛУРТОТЕКАН®; rmRH АБАРЕЛИКС®; винорелбин и эсперамицины (см. патент США № 4675187) и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных соединений; а также комбинации двух или более вышеуказанных соединений.

Термин "химерное антитело" относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи получена из конкретного источника или вида, в то время как остаток тяжелой и/или легкой цепи получен из другого источника или вида.

Употребляемый в данном документе термин "кластер дифференцировки 3" или "CD3" относится, если не указано иное, к любому нативному CD3 из любого источника, относящегося к позвоночным, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди) и грызуны (например, мыши и крысы), включая, например, цепи CD3ε, CD3γ, CD3α и CD3β. Данный термин включает "полноразмерный" непроцессированный CD3 (например, непроцессированный или немодифицированный CD3ε или CD3γ), а также любую форму CD3, которая образуется в результате процессинга в клетке. Данный термин также включает варианты CD3 природного происхождения, включая, например, сплайс-варианты или аллельные варианты. CD3 включает, например, человеческий белок CD3ε (NCBI RefSeq № NP_000724), длина которого составляет 207 аминокислот, и человеческий белок CD3γ (NCBI RefSeq № NP_000064), длина которого составляет 182 аминокислоты.

"Класс" антитела относится к типу константного домена или константной области, которым характеризуется его тяжелая цепь. Существует пять основных классов антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, а некоторые из них могут быть дополнительно поделены на подклассы (изотипы), например, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 и IgA_2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют разным классам иммуноглобулинов, называются α, δ, ε, γ и μ соответственно.

Понятно, что описанные в данном документе аспекты и варианты реализации изобретения включают "содержащие", "состоящие" и "преимущественно состоящие" из аспектов и вариантов реализации.

Употребляемый в данном документе термин "цитотоксический агент" относится к веществу, которое ингибирует клеточную функцию или препятствует клеточной функции и/или приводит к гибели или разрушению клеток. Цитотоксические агенты включают, но не ограничиваются этим, радиоактивные изотопы (например, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} и радиоактивные изотопы Lu); химиотерапевтические агенты или лекарственные препараты (например, метотрексат, адриамицин, алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин, этопозид), доксорубицин, мелфалан, митомицин C, хлорамбуцил, даунорубицин или другие интеркалирующие агенты); агенты, ингибирующие рост; ферменты и их фрагменты, такие как нуклеолитические ферменты; антибиотики; токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения; и различные противоопухолевые и противораковые агенты, раскрытые ниже.

"Нарушением" является любое состояние, которое может быть улучшено вследствие лечения, включая, но не ограничиваясь этим, хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которые провоцируют у млекопитающего соответствующее нарушение.

Термины "клеточно-пролиферативное нарушение" и "пролиферативное нарушение" относятся к нарушениям, которые связаны с некоторой степенью аномальной клеточной пролиферации. В одном варианте реализации изобретения клеточно-пролиферативное нарушение является раком. В одном варианте реализации изобретения клеточно-пролиферативное нарушение является опухолью.

Термины "рак" и "раковый" относятся к или описывают физиологическое состояние млекопитающих, которое, как правило, характеризуется неконтролируемым клеточным ростом. Примеры рака включают, но не ограничиваются этим, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфолейкозы. Более конкретные примеры таких раков включают, но не ограничиваются этим, плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легких, включая мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких и плоскоклеточную карциному легких, рак брюшной полости, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечный стромальный рак, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, рак мочевыводящих путей, гепатому, рак молочной железы,

рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, карциному слюнных желез, рак почек, рак простаты, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, анальную карциному, карциному полового члена, меланому, поверхностную распространяющуюся меланому, лентиго-меланому, акральную лентигинозную меланому, нодулярные меланомы, множественную миелому и В-клеточную лимфому (включая низкой степени/фолликулярную неходжкинскую лимфому (НХЛ); НХЛ из малых лимфоцитов (МЛ); средней степени/фолликулярную НХЛ; диффузную НХЛ средней степени; иммунобластную НХЛ высокой степени; лимфобластную НХЛ высокой степени; НХЛ из малых лимфоцитов с нерасщепленными ядрами высокой степени; НХЛ с массивными поражениями лимфатических узлов; мантийноклеточную лимфому; СПИД-ассоциированную лимфому; и макроглобулинемию Вальденстрема); хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); лейкоз ворсистых клеток; хронический миелобластный лейкоз; посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство (ПТЛР), а также аномальную сосудистую пролиферацию, связанную с факоматозом, эдему (например, связанную с опухолями головного мозга), синдром Мейгса, рак головного мозга, а также головы и шеи и связанные с ними метастазы. В определенных вариантах реализации изобретения виды рака, подлежащие лечению антителами согласно изобретению, включают рак молочной железы, колоректальный рак, рак прямой кишки, немелкоклеточный рак легких, глиобластому, неходжкинскую лимфому (НХЛ), почечно-клеточный рак, рак простаты, рак печени, рак поджелудочной железы, саркому мягких тканей, саркому Капоши, карциноидную карциному, рак головы и шеи, рак яичника, мезотелиому и множественную миелому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из: мелкоклеточного рака легких, глиобластомы, нейробластом, меланомы, карциномы молочной железы, рака желудка, колоректального рака (КРР) и гепатоцеллюлярной карциномы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак выбран из немелкоклеточного рака легких, колоректального рака, глиобластомы и карциномы молочной железы, включая метастатические формы этих видов рака. В других вариантах реализации изобретения рак выбран из класса раков из зрелых В-клеток, исключая ходжкинскую лимфому, но включая ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарную лимфому (ЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому центральной нервной системы (ЛЦНС), лимфому Беркитта (ЛБ), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, лейкоз ворсистых клеток, селезеночную лимфому/лейкемию, не поддающуюся классификации, диффузную В-клеточную лимфому красной пульпы селезенки, вариант лейкоза ворсистых клеток, макроглобулинемию Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, болезнь тяжелых цепей α, болезнь тяжелых цепей γ, болезнь тяжелых цепей μ, плазмоклеточную миелому, солитарную плазмоцитому кости, экстраоссальную плазмоцитому, экстранодальную лимфому маргинальной зоны из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), нодальную лимфому маргинальной зоны, детскую нодальную лимфому маргинальной зоны, детскую фолликулярную лимфому, первичную кожную лимфому из клеток фолликулярного центра, В-клеточную крупноклеточную лимфому с преобладанием Т-клеток/гистиоцитов, первичную ДВККЛ ЦНС, первичную кожную ДВККЛ ножного типа, ВЭБ-положительную ДВККЛ пожилого возраста, ДВККЛ, связанную с хроническим воспалением, лимфогранулематоз, первичную медиастинальную (тимусную) В-клеточную крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-клеточную крупноклеточную лимфому, КАЛ-положительную В-клеточную крупноклеточную лимфому, плазмобластную лимфому, В-клеточную крупноклеточную лимфому, возникающую вследствие связанной с ВГЧ-8 многоочаговой болезни Кастлемана, первичную выпотную лимфому: В-клеточную лимфому, не поддающуюся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, и В-клеточную лимфому, не поддающуюся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина.

В контексте данного документа "опухоль" относится к любому росту и пролиферации неопластических клеток, вне зависимости от того, являются они злокачественными или доброкачественными, и ко всем предраковым и раковым клетками и тканям. В контексте данного документа термины "рак", "раковый", "клеточно-пролиферативное нарушение", "пролиферативное нарушение" и "опухоль" не являются взаимоисключающими.

Употребляемый в данном документе термин "опухолевый антиген" следует понимать как те антигены, которые презентируются на опухолевых клетках. Эти антигены могут презентироваться на поверхности клетки с внеклеточной частью, которая часто связана с трансмембранной и цитоплазматической частью молекулы. Иногда эти антигены могут презентироваться только опухолевыми клетками, но никогда нормальными. Опухолевые антигены могут экспрессироваться исключительно на опухолевых клетках или могут представлять опухолеспецифическую мутацию по сравнению с нормальными клетками. В этом случае они называются опухолеспецифическими антигенами. Более обычными являются опухолевые антигены, которые презентируются опухолевыми клетками и нормальными клетками и называются опухолеассоциированными антигенами. Такие опухолеассоциированные антигены могут сверхэкспрес-

сироваться по сравнению с нормальными клетками или являться доступными для связывания антителом в опухолевых клетках вследствие менее компактной структуры опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью. В одном аспекте опухолевый антиген выбран из приведенных ниже в табл. 1.

"Эффекторные функции" относятся к биологической активности, связанной с Fc-областью антитела, которая может варьироваться в зависимости от изотипа антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q и комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ); связывание Fc-рецепторов; антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ); фагоцитоз; понижающую регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, рецепторов B-клеток) и активацию B-клеток.

"Эффективное количество" соединения, например анти-CD3 антитела согласно изобретению или содержащей его композиции (например, фармацевтической композиции), представляет собой по меньшей мере минимальное количество, необходимое для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата, такого как определяемое улучшение или предотвращение конкретного нарушения (например, клеточно-пролиферативного нарушения, например, рака). В данном документе эффективное количество может варьироваться в соответствии с факторами, такими как состояние заболевания, возраст, пол и масса пациента, а также способность антитела вызывать желаемый ответ у пациента. Эффективным количеством также является то, для которого терапевтически благоприятное воздействие превышает любые токсические или вредные воздействия лечения. В случае профилактического применения благоприятные или желаемые результаты включают результаты, такие как устранение или снижение риска, снижение тяжести или отсрочку начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, присутствующие во время развития заболевания. В случае терапевтического применения благоприятные или желаемые результаты включают клинические результаты, такие как уменьшение одного или более симптомов, связанных с заболеванием, повышение качества жизни страдающих от заболевания, снижение дозы других медицинских препаратов, необходимой для лечения заболевания, повышение эффективности других медицинских препаратов, например, путем нацеливания, замедление прогрессирования заболевания и/или продление времени жизни. В случае рака или опухоли действие эффективного количества лекарственного препарата может заключаться в снижении количества раковых клеток; снижении объема опухоли; ингибировании (т.е. замедлении до некоторой степени или, желательно, прекращении) инфильтрации раковых клеток в периферические органы; ингибировании (т.е. замедлении до некоторой степени и, желательно, прекращении) опухолевых метастаз; ингибировании до некоторой степени роста опухоли и/или облегчении до некоторой степени одного или более симптомов, связанных с нарушением. Эффективное количество можно вводить за один или более приемов. В контексте данного изобретения эффективное количество лекарственного препарата, соединения или фармацевтической композиции является количеством, достаточным для осуществления профилактического или терапевтического лечения прямым или непрямым образом. Как следует из клинического контекста, эффективное количество лекарственного препарата, соединения или фармацевтической композиции может или не может быть получено в сочетании с другим лекарственным препаратом, соединением или фармацевтической композицией. Таким образом, "эффективное количество" можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и можно считать, что один агент применяется в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими агентами может быть достигнут или достигается желаемый результат.

В данном документе термин "Fc-область" употребляется для обозначения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, которая содержит по меньшей мере часть константной области. Данный термин включает нативные последовательности Fc-областей и варианты Fc-областей. В одном варианте реализации изобретения Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG простирается от cys226 или от Pro30 до карбокси-конца тяжелой цепи. При этом C-концевой лизин (Lys447) Fc-области может присутствовать или не присутствовать. Если в данном документе не указано иное, нумерация аминокислотных остатков Fc-области или константной области соответствует европейской (EU) системе нумерации, также называемой индексом EU, как описано в Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

"Каркасная область" или "FR" относится к остаткам вариабельного домена, отличным от остатков гипервариабельной области (HVR). FR вариабельного домена в общем случае состоит из четырех доменов FR: FR1, FR2, FR3 и FR4. Соответственно, последовательности HVR и FR в общем случае находятся в следующей последовательности в VH (или VL): FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

Термины "полноразмерное антитело", "интактное антитело" и "цельное антитело" взаимозаменяемо употребляются в данном документе для обозначения антитела, имеющего структуру, в значительной степени сходную со структурой нативного антитела, или содержащего тяжелые цепи, которые содержат Fc-область, согласно определению в данном документе.

При употреблении в данном документе выражение "агент, ингибирующий рост" относится к соединению или композиции, которые ингибируют рост клеток in vitro или in vivo. В одном варианте реализации изобретения агент, ингибирующий рост, представляет собой ингибирующее рост антитело, которое

предотвращает или снижает пролиферацию клетки, экспрессирующей антиген, с которым связывается антитело. В другом варианте реализации изобретения агент, ингибирующий рост, может представлять собой агент, который существенно снижает процентную долю клеток в S-фазе. Примеры агентов, ингибирующих рост, включают агенты, которые блокируют прохождение по клеточному циклу (в месте, отличном от S-фазы), такие как агенты, которые индуцируют блокировку G1 и блокировку M-фазы. Классические блокаторы M-фазы включают алкалоиды барвинка (винкристин и винбластин), таксаны и ингибиторы топоизомеразы II, такие как доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, этопозид и блеомицин. Действие тех агентов, которые блокируют G1, также распространяется на блокировку S-фазы, например это ДНК-алкилирующие агенты, такие как тамоксифен, преднизон, дакарбазин, мехлорэтамин, цисплатин, метотрексат, 5-фторурацил и ара-С. Дополнительную информацию можно найти в Mendelsohn and Israel, eds., The Molecular Basis of Cancer, глава 1, под названием "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami et al. (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), например, с. 13. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) являются противораковыми лекарственными препаратами, полученными из тисового дерева. Доцетаксел (ТАКСОТЕР®, Rhone-Poulenc Rorer), полученный из европейского тиса, является полусинтетическим аналогом паклитаксела (ТАКСОЛ®, Bristol-Myers Squibb). Паклитаксел и доцетаксел стимулируют сборку микротрубочек из димеров тубулина и стабилизируют микротрубочки, предотвращая деполимеризацию, которая приводит к ингибированию митоза в клетках.

Термин "HER2-положительный" рак включает раковые клетки, которые имеют превышающие нормальный уровни HER2. Примеры HER2-положительного рака включают HER2-положительный рак молочной железы и HER2-положительный рак желудка. Необязательно, HER2-положительный рак имеет иммуногистохимический индекс (IHC) 2^+ или 3^+ и/или соотношение in situ гибридизации (ISH) и амплификации ≥2,0.

Термины "клетка-хозяин", "линия клеток-хозяев" и "культура клеток-хозяев" употребляются взаимозаменяемо и относятся к клеткам, в которые была внесена экзогенная нуклеиновая кислота, включая потомство таких клеток. Клетки-хозяева включают "трансформанты" и "трансформированные клетки", которые включают первичные трансформированные клетки и полученное от них потомство вне зависимости от числа пассажей. Потомство может не быть полностью идентичным по содержанию нуклеиновых кислот с родительской клеткой и может содержать мутации. В данный документ включено мутантное потомство, которое обладает такой же функцией или биологической активностью, которая является предметом исследований или отбора в изначально трансформированной клетке.

"Человеческим антителом" является антитело, которое имеет аминокислотную последовательность, которая соответствует последовательности антитела, вырабатываемого организмом человека или клеткой человека, или полученного из нечеловеческого источника, в котором используется набор человеческих антител или других человеческих кодирующих антитело последовательностей. Такое определение человеческого антитела явным образом исключает гуманизированное антитело, содержащее нечеловеческие антигенсвязывающие остатки. Человеческие антитела можно получать различными известными в данной области техники методами, включая библиотеки фагового дисплея. Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol, 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991). Также для получения человеческих моноклональных антител доступны способы, описанные в Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol, 147(1):86-95 (1991). Также см. van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5:368-74 (2001). Человеческие антитела можно получать путем введения антигена трансгенному животному, которое было модифицировано для выработки таких антител в ответ на стимуляцию антигеном, например, иммунизированной ксеномыши (см., например, патенты США № 6075181 и 6150584 в отношении технологии XENOMOUSE™). Также см., например, Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) в отношении человеческих антител, полученных при помощи гибридомной технологии с человеческими B-клетками.

"Человеческая консенсусная каркасная область" представляет собой каркасную область, в которой представлены наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки в выборке последовательностей каркасных областей VL или VH человеческого иммуноглобулина. В общем случае выборка последовательностей VL или VH человеческого иммуноглобулина получена из подгруппы последовательностей вариабельных доменов. В общем случае подгруппа последовательностей представляет собой подгруппу согласно Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. В одном варианте реализации изобретения в случае VL подгруппа соответствует подгруппе каппа I согласно Kabat et al., выше. В одном варианте реализации изобретения в случае VH подгруппа соответствует подгруппе III согласно Kabat et al., выше.

"Гуманизированное" антитело относится к химерному антителу, содержащему аминокислотные остатки из нечеловеческих HVR и аминокислотные остатки из человеческих FR. В определенных вариантах реализации изобретения гуманизированное антитело содержит практически все по меньшей мере из одного и, как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или практически все HVR (например, CDR) соответствуют полученным из нечеловеческого антитела, а все или практически все FR соответствуют полученным из человеческого антитела. Необязательно, гуманизированное антитело может содер-

жать по меньшей мере часть константной области антитела, полученной из человеческого антитела. "Гуманизированная форма" антитела, например нечеловеческого антитела, относится к антителу, которое было подвержено гуманизации.

Употребляемый в данном документе термин "гипервариабельная область" или "HVR" относится к каждой из областей вариабельного домена антитела, которые характеризуются гипервариабельной последовательностью ("определяющие комплементарность области" или "CDR"), и/или образуют структурно определенные петли ("гипервариабельные петли"), и/или содержат антиген содержащие остатки ("антигенные контакты"). В общем случае антитела содержат шесть HVR: три в VH (H1, H2, H3) и три в VL (L1, L2, L3). Типовые HVR согласно данному документу включают:

(a) гипервариабельные петли, соответствующие аминокислотным остаткам 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2) и 96-101 (H3) (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987));

(b) CDR, соответствующие аминокислотным остаткам 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

(c) антигенные контакты, соответствующие аминокислотным остаткам 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (HI), 47-58 (H2) и 93-101 (H3) (MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)); и

(d) комбинации (a), (b) и/или (c), включая аминокислотные остатки HVR 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3) и 94-102 (H3).

Если не указано иное, остатки HVR и другие остатки в вариабельном домене (например, остатки FR) пронумерованы согласно Kabat et al., выше.

"Иммуноконъюгат" представляет собой антитело, конъюгированное с одной или более гетерологичными молекулами, включая, но не ограничиваясь этим, цитотоксический агент.

"Субъект" или "индивид" является млекопитающим. Млекопитающие включают, но не ограничиваются этим, домашних животных (например, коров, овец, кошек, собак и лошадей), приматов (например, людей и отличных от людей приматов, таких как обезьяны), кроликов и грызунов (например, мышей и крыс). В определенных вариантах реализации изобретения субъект или индивид является человеком.

"Выделенное" антитело - это такое антитело, которое было отделено от компонентов его природного окружения. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело очищено до степени, превышающей 95 или 99% чистоты, согласно данным, например, электрофореза (например, ДСН-ПААГ, изоэлектрического фокусирования (ИЭФ), капиллярного электрофореза) или хроматографии (например, ионообменной или обращенно-фазовой ВЭЖХ). Обзор способов очистки антител см., например, в Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007).

"Выделенная" нуклеиновая кислота относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая была отделена от компонентов ее природного окружения. Выделенная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты в клетках, которые обычно содержат молекулу нуклеиновой кислоты, но молекула нуклеиновой кислоты находится за пределами хромосомы или в хромосомной локации, отличной от своей обычной хромосомной локации.

"Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая анти-CD3 антитело" относится к одной или более молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим тяжелые и легкие цепи антитела (или их фрагменты), включая молекулы нуклеиновых кислот в одном векторе или отдельных векторах и молекулы нуклеиновых кислот, присутствующие в одной или более локациях в клетке-хозяине.

Употребляемый в данном документе термин "моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из популяции в значительной степени гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными и/или связывают один эпитоп, за исключением возможных вариантных антител, например, содержащих мутации природного происхождения или возникших во время получения препарата моноклональных антител, при этом такие варианты в общем случае присутствуют в незначительном количестве. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые, как правило, содержат разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело из препарата моноклональных антител направлено против одной детерминанты на антигене. Таким образом, определение "моноклональное" указывает на то, что антитело было получено в значительной степени из гомогенной популяции антител и не должно толковаться как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены различными методами, включая, но не ограничиваясь этим, гибридомный метод, методы рекомбинантных ДНК, методы фагового дисплея и методы с применением трансгенных животных, содержащих все или часть локусов человеческого иммуноглобулина, при этом такие методы, а также другие типовые методы получения моноклональных антител описаны в данном документе.

"Оголенное антитело" относится к антителу, которое не конъюгировано с гетерологичным компонентом (например, цитотоксичным компонентом) или радиометкой. Оголенное антитело может находиться в фармацевтическом составе.

"Нативные антитела" относятся к молекулам иммуноглобулина природного происхождения с варь-

ирующейся структурой. Например, нативные антитела IgG представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины примерно 150000 Да, состоящие из двух идентичных легких цепей и двух идентичных тяжелых цепей, которые связаны дисульфидной связью. В направлении от N- к C-концу каждая тяжелая цепь содержит вариабельную область (VH), также называемую вариабельным тяжелым доменом или вариабельным доменом тяжелой цепи, за которой следует три константных домена (CH1, CH2 и CH3). Аналогично, в направлении от N- к C-концу каждая легкая цепь содержит вариабельную область (VL), также называемую вариабельным легким доменом или вариабельным доменом легкой цепи, за которой следует константный легкий домен (CL). Легкую цепь антитела можно отнести к одному из двух типов, называемых каппа (κ) и лямбда (λ), на основании аминокислотной последовательности ее константного домена.

Термин "вкладыш" употребляется для обозначения инструкций, традиционно находящихся в коммерческих упаковках терапевтических продуктов, которые содержат информацию по показаниям, применению, дозировке, введению, комбинированной терапии, противопоказаниям и/или предупреждениям, касающимся применения таких терапевтических продуктов.

Термин "антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1" относится к молекуле, которая ингибирует взаимодействие партнера по связыванию оси PD-1 с его одним или более партнерами по связыванию, чтобы устранить Т-клеточную дисфункцию вследствие сигнализации на сигнальной оси PD-1, что приводило бы к восстановлению или повышению Т-клеточной функции (например, пролиферации, выработке цитокинов, целевому уничтожению клеток). В контексте данного документа антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1 включает PD-1-связывающий антагонист, PD-L1-связывающий антагонист и PD-L2-связывающий антагонист.

Термин "PD-1-связывающий антагонист" относится к молекуле, которая снижает, блокирует, ингибирует, подавляет или препятствует передаче сигнала вследствие взаимодействия PD-1 с одним или более его партнерами по связыванию, такими как PD-L1, PD-L2. В некоторых вариантах реализации изобретения PD-1-связывающий антагонист является молекулой, которая ингибирует связывание PD-1 с одним или более его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте PD-1-связывающий антагонист ингибирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. Например, PD-1-связывающие антагонисты включают анти-PD-1 антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, иммуноадгезины, слитые белки, олигопептиды и другие молекулы, которые снижают, блокируют, ингибируют, подавляют или препятствуют передаче сигнала вследствие взаимодействия PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. В одном варианте реализации изобретения PD-1-связывающий антагонист снижает отрицательный костимулирующий сигнал, опосредуемый белками клеточной поверхности, экспрессируемыми на Т-лимфоцитах, которые опосредуют сигнализацию через PD-1, чтобы сделать дисфункциональные Т-клетки менее дисфункциональными (например, повышая эффекторный ответ на распознавание антигена). В некоторых вариантах реализации изобретения PD-1-связывающий антагонист является анти-PD-1 антителом. В конкретном аспекте PD-1-связывающий антагонист представляет собой MDX-1106 (ниволумаб), описанный в данном документе. В другом конкретном аспекте PD-1-связывающий антагонист представляет собой MK-3475 (ламбролизумаб), описанный в данном документе. В другом конкретном аспекте PD-1-связывающий антагонист представляет собой CT-011 (пидилизумаб), описанный в данном документе. В другом конкретном аспекте PD-1-связывающий антагонист представляет собой AMP-224, описанный в данном документе.

Термин "PD-L1-связывающий антагонист" относится к молекуле, которая снижает, блокирует, ингибирует, подавляет или препятствует передаче сигнала вследствие взаимодействия PD-L1 с одним или более его партнерами по связыванию, такими как PD-1, B7-1. В некоторых вариантах реализации изобретения PD-L1-связывающий антагонист является молекулой, которая ингибирует связывание PD-L1 с его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте PD-L1-связывающий антагонист ингибирует связывание PD-L1 с PD-1 и/или B7-1. В некоторых вариантах реализации изобретения PD-L1-связывающие антагонисты включают анти-PD-L1 антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, иммуноадгезины, слитые белки, олигопептиды и другие молекулы, которые снижают, блокируют, ингибируют, подавляют или препятствуют передаче сигнала вследствие взаимодействия PD-L1 с одним или более его партнерами по связыванию, такими как PD-1, B7-1. В одном варианте реализации изобретения PD-L1-связывающий антагонист снижает отрицательный костимулирующий сигнал, опосредуемый белками клеточной поверхности, экспрессируемыми на Т-лимфоцитах, которые опосредуют сигнализацию через PD-L1, чтобы сделать дисфункциональные Т-клетки менее дисфункциональными (например, повышая эффекторный ответ на распознавание антигена). В некоторых вариантах реализации изобретения PD-L1-связывающий антагонист является анти-PD-1 антителом. В конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой YW243.55.S70, описанное в данном документе. В другом конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой MDX-1105, описанное в данном документе. В другом конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой MPDL3280A, описанное в данном документе. В другом конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой MEDI4736, описанное в данном документе.

Термин "PD-L2-связывающий антагонист" относится к молекуле, которая снижает, блокирует, ингибирует, подавляет или препятствует передаче сигнала вследствие взаимодействия PD-L2 с одним или более его партнерами по связыванию, такими как PD-1. В некоторых вариантах реализации изобретения PD-L2-связывающий антагонист является молекулой, которая ингибирует связывание PD-L2 с одним или

более его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте PD-L2-связывающий антагонист ингибирует связывание PD-L2 с PD-1. В некоторых вариантах реализации изобретения PD-L2-связывающие антагонисты включают анти-PD-L2 антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, иммуноадгезины, слитые белки, олигопептиды и другие молекулы, которые снижают, блокируют, ингибируют, подавляют или препятствуют передаче сигнала вследствие взаимодействия PD-L2 с одним или более его партнерами по связыванию, такими как PD-1. В одном варианте реализации изобретения PD-L2-связывающий антагонист снижает отрицательный костимулирующий сигнал, опосредуемый белками клеточной поверхности, экспрессируемыми на Т-лимфоцитах, которые опосредуют сигнализацию через PD-L2, чтобы сделать дисфункциональные Т-клетки менее дисфункциональными (например, повышая эффекторный ответ на распознавание антигена). В некоторых вариантах реализации изобретения PD-L2-связывающий антагонист является иммуноадгезином.

Употребляемый в данном документе термин "белок" относится к любому нативному белку из любого источника, относящегося к позвоночным, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Данный термин включает "полноразмерный" непроцессированный белок, а также любую форму белка, которая является результатом процессинга в клетке. Данный термин также включает варианты белка природного происхождения, например сплайс-варианты или аллельные варианты. Белки согласно изобретению включают, например, любой белок из перечисленных в табл. 1.

"Процент (%) идентичности аминокислотных последовательностей" относительно контрольной полипептидной последовательности определяется как процентная доля аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые являются идентичными с аминокислотными остатками в контрольной полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и внесения, в случае необходимости, гэпов для достижения максимальной идентичности последовательностей, но без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Выравнивание в целях определения процента идентичности аминокислотных последовательностей можно получить различными способами, находящимися в сфере компетентности данной области техники, например применяя общедоступное программное обеспечение, такое как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. В целях данного документа значения % идентичности аминокислотных последовательностей получены при помощи компьютерной программы для выравнивания последовательностей ALIGN-2. Компьютерная программа для выравнивания последовательностей ALIGN-2 была разработана Genentech, Inc., а исходная программа была подана вместе с документацией пользователя в Бюро регистрации авторских прав США, Вашингтон, округ Колумбия, 20559, где она была зарегистрирована как объект авторского права США под регистрационным № TXU510087. Программа ALIGN-2 является общедоступной от Genentech, Inc., Южный Сан-Франциско, Калифорния, или может быть скомпилирована с исходной программы. Программа ALIGN-2 требует компиляции для применения в операционной системе UNIX, включая цифровую UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей установлены программой ALIGN-2 и не варьируются.

Когда для сравнения аминокислотных последовательностей применяют ALIGN-2, % идентичности аминокислотных последовательностей заданной аминокислотной последовательности A по отношению к, с или против заданной аминокислотной последовательности B (что в альтернативном варианте можно перефразировать как заданная аминокислотная последовательность A, которая имеет или характеризуется % идентичности аминокислотных последовательностей по отношению к, с или против заданной аминокислотной последовательности B) рассчитывают следующим образом:

$$100 \times X/Y,$$

где X - число аминокислотных остатков, соответствующих идентичным совпадениям согласно программе выравнивания последовательностей ALIGN-2 в выравнивании A и B, осуществленном этой программой;

Y - общее количество аминокислотных остатков в B.

Следует понимать, что, если длина аминокислотной последовательности A не равна длине аминокислотной последовательности B, % идентичности аминокислотных последовательностей A к B не равен % идентичности аминокислотных последовательностей B к A. Если четко не указано иное, все значения % идентичности аминокислотных последовательностей, применяемые в данном документе, получены так, как описано в предыдущем параграфе при помощи компьютерной программы ALIGN-2.

Термин "фармацевтический состав" относится к препарату, который находится в такой форме, чтобы делать биологическую активность содержащегося в нем активного ингредиента эффективной, и который не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому вводят состав.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к ингредиенту в фармацевтическом составе, отличному от активного ингредиента, который является нетоксичным для субъекта. Фармацевтически

приемлемые носители включают, но не ограничиваются этим, буфер, вспомогательное вещество, стабилизатор или консервант.

В контексте данного документа "лечение" (и его грамматические вариации, такие как "лечить") относится к клиническому вмешательству в попытке изменить естественное развитие заболевания у проходящего лечение субъекта и может осуществляться для профилактики или во время курса клинической патологии. Желаемые эффекты лечения включают, но не ограничиваются этим, предотвращение появления или повторного появления заболевания, смягчение симптомов, снижение любых прямых или непрямых патологических последствий заболевания, предотвращение появления метастаз, снижение скорости прогрессирования заболевания, улучшение или облегчение состояния заболевания и ремиссию или улучшение прогноза. В некоторых вариантах реализации изобретения антитела согласно изобретению применяют для замедления развития заболевания или замедления прогрессирования заболевания.

В контексте данного документа "замедление прогрессирования" нарушения или заболевания означает отсрочивать, тормозить, замедлять, задерживать, стабилизировать и/или откладывать развитие заболевания или нарушения (например, клеточно-пролиферативного нарушения, например, рака). Это замедление может занимать разные отрезки времени в зависимости от истории заболевания и/или индивида, проходящего лечение. Для специалиста в данной области техники очевидно, что существенное или значительное замедление может, на практике, включать предотвращение развития заболевания у субъекта. Например, можно замедлить позднюю стадию рака, такую как развитие метастаз.

Под "снижать" или "ингибировать" подразумевается способность приводить к общему снижению, составляющему, например, 20% или более, 50% или более или 75, 85, 90, 95% или более. В определенных вариантах реализации изобретения термины "снижать" или "ингибировать" могут относиться к эффекторной функции антитела, которая опосредуется Fc-областью антитела, при этом такие эффекторные функции включают, в частности, комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ), антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и антитело-зависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ).

Термин "вариабельная область" или "вариабельный домен" относится к домену тяжелой или легкой цепи антитела, который участвует в связывании антитела с антигеном. Вариабельные домены тяжелой цепи и легкой цепи (VH и VL соответственно) нативного антитела в общем случае имеют сходные структуры, при этом каждый домен содержит четыре консервативные каркасные области (FR) и три гипервариабельные области (HVR). (См., например, Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., p. 91 (2007).) Одного домена VH или VL может быть достаточно для придания антигенсвязывающей специфичности. Кроме того, антитела, которые связывают конкретный антиген, можно выделять, применяя домен VH или VL из антитела, которое связывает антиген, для скрининга библиотеки комплементарных доменов VL или VH соответственно. См., например, Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature, 352:624-628 (1991).

Употребляемый в данном документе термин "вектор" относится к молекуле нуклеиновой кислоты, способной репродуцировать другую нуклеиновую кислоту, с которой она связана. Данный термин включает вектор как самореплицирующуюся нуклеотидную структуру, а также вектор, включенный в геном клетки-хозяина, в которую он был внесен. Определенные векторы способны управлять экспрессией нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в данном документе "экспрессионными векторами".

В контексте данного документа "введение" означает способ введения субъекту дозы соединения (например, анти-CD3 антитела согласно изобретению или нуклеиновой кислоты, кодирующей анти-CD3 антитело согласно изобретению) или композиции (например, фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции, содержащей анти-CD3 антитело согласно изобретению). Композиции, применяемые в описанных в данном документе способах, можно вводить, например, внутримышечно, внутривенно, интрадермально, чрескожно, внутриартериально, внутрибрюшинно, внутриочагово, интракраниально, внутрисуставно, внутрипростатически, внутриплеврально, интратрахеально, интраназально, интравитреально, внутривагинально, ректально, местно, внутриопухолево, перитонеально, подкожно, субконъюнктивально, интравезикулярно, мукозально, интраперикардиально, внутрипуповинно, интраокулярно, перорально, местно, локально, путем ингаляции, путем инъекции, путем инфузии, путем длительной инфузии, путем локализованной перфузии непосредственно через клетки-мишени, при помощи катетера, при помощи лаважа, в кремах или в липидных композициях. Способ введения может варьироваться в зависимости от разных факторов (например, вводимого соединения или композиции и тяжести патологического состояния, заболевания и нарушения, лечение которого проводят).

II. Композиции и способы.

В одном аспекте изобретение частично основано на анти-CD3 антителах. В определенных вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитела являются мультиспецифическими (например, биспецифическими) и связывают, кроме CD3 или его фрагмента, вторую биологическую молекулу (например, антиген клеточной поверхности, например опухолевый антиген). Антитела согласно изобретению применимы, например, для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения (например, рака) или аутоиммунного нарушения или для повышения иммунной функции у субъекта, имеющего такое нарушение.

A. Типовые анти-CDS антитела.

В одном аспекте в изобретении предложены выделенные антитела, которые связываются с CD3 (например, CD3ε и/или CD3γ).

Например, в одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 301-304 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 305-308 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 184, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 185. В других случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 293-296 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 297-300 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 186, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 187. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 40G5c или его производное или клонально родственное антитело.

В другом аспекте антитело согласно изобретению содержит (a) домен VH, содержащий по меньшей мере одну, по меньшей мере две или все три последовательности VH HVR, выбранные из (i) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (ii) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и (iii) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3; и (b) домен VL, содержащий по меньшей мере одну, по меньшей мере две или все три последовательности VL HVR, выбранные из (i) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, (ii) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и (iii) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, и домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186, и домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 40G5c или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182.

В определенных вариантах реализации изобретения любая одна или более аминокислот предложенного выше анти-CD3 антитела замещены в следующих позициях HVR:

в HVR-H3 (SEQ ID NO: 181): позиции 1, 2, 5, 6 и 7;

в HVR-L3 (SEQ ID NO: 182): позиции 1, 2, 4 и 5.

В определенных вариантах реализации изобретения замены являются консервативными заменами согласно данному документу. В определенных вариантах реализации изобретения любую одну или более из следующих замен можно осуществлять в любой комбинации:

в HVR-H3 (SEQ ID NO: 181): D1T или S; S1D или T; T1D или S; G2A или S; A2G или S; S2A или G;

R5N; N5R; Y6A; A6Y; A7Y и Y7A;

в HVR-L3 (SEQ ID NO: 182): K1T; T1K; Q2A; A2Q; F4A; A4F; I5A и A5I.

Например, в некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 188, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 189. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v1 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 190, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 191. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v2 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 192, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 193. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v3 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 194, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 195. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v4 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 196, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 197. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v5 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 198, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 199. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v6 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 200, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 201. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v7 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 202, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 203. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v8 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 204, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 205. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4v9 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 206, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 207. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 38E4c или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях любое из анти-CD3 антител 38E4v1-38E4v9 и 38E4c может содержать по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 309-312 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 313-316 соответственно.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

В определенных вариантах реализации изобретения любая одна или более аминокислот предложенного выше анти-CD3 антитела замещены в следующих позициях HVR:

в HVR-H2 (SEQ ID NO: 183): позиции 9, 12, 13, 14, 15 и 17.

В определенных вариантах реализации изобретения замены являются консервативными заменами согласно данному документу. В определенных вариантах реализации изобретения любую одну или более из следующих замен можно осуществлять в любой комбинации:

в HVR-H2 (SEQ ID NO: 183): S9T; T9S; N12A; A12N; Q13D; D13Q; K14S; S14K; F15V; V15F; D17G; и G17D.

Например, в некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 317-320 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 321-324 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последо-

вательность SEQ ID NO: 208, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 209. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой UCHT1v9 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 325-328 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 329-332 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 210, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 211. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой UCHT1v1 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 333-336 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 337-340 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 212, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 213. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой UCHT1vM1 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 341-344 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 345-348 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 214, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 215. В других случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тя-

желой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 349-352 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 353-356 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 216, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 217. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой SP34v52 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 357-360 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 361-364 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 218, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 219. В других случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 365-368 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 369-372 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 220, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 221. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 41D9a или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 373-376 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 377-380 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 222, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 223. В других случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 381-384 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи

FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 385-388 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 226, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 227. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 13A3 или его производное или клонально родственное антитело.

В некоторых случаях в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть HVR, выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 389-392 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 393-396 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 224, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 225. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 13A3.v2 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 397-400 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 401-404 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 228, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 229. В других случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 405-408 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 409-412 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 230, и/или домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 231. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 30A1 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 413-416 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 417-420 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 232, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 233. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 30A1.v2 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 421-424 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 425-428 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 234, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 235. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой h21A9 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 429-432 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 433-436 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 236, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 237. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 21B2 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 437-440 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 441-444 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 238, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 239. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 125A1 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 445-448 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 449-452 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 240, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 241. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 72H6 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 453-456 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 457-460 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 242, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 243. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 19B1 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркас-

ных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 461-464 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 465-468 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 244, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 245. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 71H7 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 469-472 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 473-476 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 246, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 247. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 14C7 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 477-480 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 481-484 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 248, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 249. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 127B3 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 485-488 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных

областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 489-492 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 250, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 251. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 18F12 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 493-496 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 497-500 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 252, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 253. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 27H5-1 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 501-504 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 505-508 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 254, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 255. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 39B7 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 509-512 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 513-516 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тя-

желой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 256, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 257. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 40D2 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 517-520 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 521-524 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 258, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 259. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 79B7 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 525-528 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 529-532 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 260, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 261. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 95A2 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 533-536 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 537-540 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%

идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 262, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 263. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой 118G9 или его производное или клонально родственное антитело.

В одном аспекте в изобретении предложено анти-CD3 антитело, содержащее связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156. В некоторых случаях анти-CD3 антитело содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 541-544 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 545-548 соответственно. В некоторых случаях анти-CD3 антитело может содержать вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 264, и/или вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 265. В конкретном случае анти-CD3 антитело может представлять собой Rab17 или его производное или клонально родственное антитело.

В любом из вышеприведенных вариантов реализации изобретения анти-CD3 антитело является гуманизированным. В одном варианте реализации изобретения анти-CD3 антитело содержит HVR согласно любому из вышеприведенных вариантов реализации изобретения и дополнительно содержит акцепторную человеческую каркасную область, например каркасную область человеческого иммуноглобулина или человеческую консенсусную каркасную область.

В другом аспекте предложено анти-CD3 антитело, при этом антитело содержит VH согласно любому из вышеприведенных вариантов реализации изобретения и VL согласно любому из вышеприведенных вариантов реализации изобретения, при этом одна или обе последовательности вариабельных доменов содержат посттрансляционные модификации.

В дополнительном аспекте предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и предложенное в данном документе анти-CD3 антитело. Например, в определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и анти-CD3 антитело, содержащее последовательность VH из SEQ ID NO: 184 и последовательность VL из SEQ ID NO: 185. В определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с эпитопом в пределах фрагмента CD3 (например, человеческого CD3ε), состоящего из аминокислот 1-26 (SEQ ID NO: 283) или 1-27 (SEQ ID NO: 278) человеческого CD3ε.

В другом аспекте в изобретении предложено антитело, которое связывается с уникальным эпитопом CD3. В определенных вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитело согласно изобретению образует уникальные контакты с аминокислотами человеческого CD3ε на расстоянии, составляющем 3,5, 3,25, 3,00, 2,75 ангстремов или менее. В определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с эпитопом, состоящим из одной, двух, трех, четырех или пяти аминокислот человеческого CD3ε на расстоянии, составляющем 3,5, 3,25, 3,00, 2,75 ангстремов или менее. В одном варианте реализации изобретения анти-CD3 антитело согласно изобретению образует уникальные контакты с аминокислотами человеческого CD3ε на расстоянии, составляющем 3,5 ангстремов или менее. В определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с эпитопом, состоящим из одной, двух, трех, четырех или пяти аминокислот человеческого CD3ε на расстоянии, составляющем 3,5 ангстремов или менее. Например, в определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с эпитопом, состоящим из аминокислот человеческого CD3ε, выбранных из Gln1, Asp2, Asn4, Glu6 и Met7. В одном конкретном варианте реализации изобретения анти-CD3 антитело связывается с эпитопом, который содержит, в частности, Glu6. В других определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое не связывается с эпитопом, который содержит аминокислоту Glu5 человеческого CD3ε. В других определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое не связывается с эпитопом, который содержит аминокислоты Gly3 и Glu5 человеческого CD3ε.

Анти-CD3 эпитоп можно определить по связыванию анти-CD3 антитела с пептидными фрагмента-

ми эпитопа. В альтернативном варианте анти-CD3 эпитоп можно определить при помощи аланин-сканирующего мутагенеза. В одном варианте реализации изобретения снижение связывания анти-CD3 антитела с мутированным CD3 на 20, 30, 50, 80% или более указывает на то, что аминокислотный остаток CD3, мутировавший во время аланин-сканирующего мутагенеза, является остатком эпитопа для этого анти-CD3 антитела. В альтернативном варианте анти-CD3 эпитоп можно определить при помощи масс-спектрометрии. В некоторых вариантах реализации изобретения эпитоп определяют методом кристаллографии (например, методами кристаллографии, описанными в примерах).

В некоторых вариантах реализации изобретения эпитоп, определяемый методом кристаллографии, определяют, используя аминокислоты Q1-M7 в CD3. В некоторых вариантах реализации изобретения эпитоп, определяемый методом кристаллографии, определяют, используя аминокислоты QDGNEEMGGITQTPYK (SEQ ID NO: 284) CD3.

В некоторых вариантах реализации изобретения определение эпитопа методом кристаллографии можно проводить, комбинируя Fab анти-CD3 антитела, растворенные в 0,15 М NaCl, 25 мМ трис, pH 7,5, в концентрации 10 мг/мл, с 2-кратным молярным превышением (1 мг) пептида CD3ε, и проводя начальное исследование разреженной матрицы преципитатов в формате диффузии паров в сидячей капле. Оптимизированные кристаллы можно выращивать из 1:1 смеси с резервуарным раствором, содержащим 70% об/об метилпентандиола, и 0,1 М буфера ГЭПЭС при pH 7,5. Резервуар можно применять в качестве криопротектора. Кристаллы можно охлаждать до криогенной температуры путем быстрого окунания в жидкий азот.

Дифракционные данные для кристаллов можно получать на оси пучка усовершенствованного источника фотонов 22ID, используя детектор MAR300 CCD. Записанные дифракционные данные можно объединять и пересчитывать, используя программу HKL2000.

Структуру можно фазировать методом молекулярного замещения (M3), используя программу Phaser. Например, поисковой моделью M3 является субъединица Fab, полученная из кристаллической структуры комплекса HGFA/Fab (код PDB: 2R0L). Пептид CD3ε встроен в структуру на основании карты Fo-Fc. Структуру можно впоследствии корректировать при помощи программ REFMAC5 и PHENIX, используя максимальное сходство целевых функций, анизотропный индивидуальный B-факторный корреляционный анализ и корреляционный анализ МНК для достижения конвергентности.

В других определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое содержит паратоп, который связывается с тем же эпитопом, что и предложенное в данном документе анти-CD3 антитело. Например, в определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и паратоп анти-CD3 антитела, содержащий аминокислоты, которые образуют контакты на расстоянии, составляющем 3,5 ангстремов или менее. В определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и паратоп анти-CD3 антитела, состоящий из аминокислот VH-области анти-CD3 антитела, выбранных из группы, включающей 33Tyr, 35His, 50Trp, 97Tyr и 98Ser. В определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и паратоп анти-CD3 антитела, состоящий из одной, двух, трех, четырех или пяти аминокислот VH-области анти-CD3 антитела, выбранных из группы, включающей 33Tyr, 35His, 50Trp, 97Tyr и 98Ser. В определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и паратоп анти-CD3 антитела, состоящий из аминокислот VL-области анти-CD3 антитела, выбранных из группы, включающей 27Arg, 27Asn, 30Lys, 32Tyr, 92Phe, 94Leu и 96Arg. В определенных вариантах реализации изобретения предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и паратоп анти-CD3 антитела, состоящий из одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или семи аминокислот VL-области анти-CD3 антитела, выбранных из группы, включающей 27Arg, 27Asn, 30Lys, 32Tyr, 92Phe, 94Leu и 96Arg. В необязательном варианте реализации изобретения предложено антитело, которое не связывается с тем же эпитопом, что и паратоп анти-CD3 антитела, состоящий из аминокислот VL-области, включающих 91Ser. В дополнительном аспекте изобретения анти-CD3 антитело в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов реализации изобретения является моноклональным антителом, в том числе химерным, гуманизированным или человеческим антителом. В одном варианте реализации изобретения анти-CD3 антитело представляет собой фрагмент антитела, например фрагмент Fv, Fab, Fab', scFv, диатело или $F(ab')_2$. В другом варианте реализации изобретения антитело является полноразмерным антителом, например, интактным антителом IgG (например, интактным антителом IgG1) или представителем другого класса или изотипа антител согласно определению данного документа.

В дополнительном аспекте анти-CD3 антитело в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов реализации изобретения может характеризоваться любым из признаков, в отдельности или в комбинации, как описано ниже в разделах 1-7.

1. Аффинность антител.

В определенных вариантах реализации изобретения предложенное в данном документе антитело характеризуется константой диссоциации, составляющей ($K_Д$) ≤1 мкМ, ≤100, ≤10, ≤1, ≤0,1, ≤0,01 или ≤0,001 нМ (например, 10^{-8} М или менее, например, от 10^{-8} до 10^{-13} М, например, от 10^{-9} до 10^{-13} М).

В одном варианте реализации изобретения $К_Д$ измеряют методом анализа связывания радиоактивно меченого антигена (РИА). В одном варианте реализации изобретения РИА проводят с Fab-версией представляющего интерес антитела и его антигеном. Например, аффинность связывания Fab в растворе в отношении антигена измеряют, уравновешивая Fab минимальной концентрацией (^{125}I)-меченого антигена в присутствии ряда титров немеченого антигена, затем иммобилизуя связанный антиген на покрытом анти-Fab антителом планшете (см., например, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)). Чтобы установить условия для анализа, многолуночные планшеты MICROTITER® (Thermo Scientific) покрывают на ночь 5 мкг/мл захватывающего анти-Fab антитела (Cappel Labs) в 50 мМ карбонате натрия (pH 9,6), а после этого блокируют 2% (мас./об.) бычьим сывороточным альбумином в PBS в течение от 2 до 5 ч при комнатной температуре (приблизительно 23°C). В неадсорбирующем планшете (Nunc № 269620) смешивают 100 или 26 пМ [^{125}I]-антигена с серийными разведениями представляющего интерес Fab (например, в соответствии с оценкой анти-VEGF антитела Fab-12 в Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)). Затем представляющий интерес Fab инкубируют в течение ночи; при этом инкубация может длиться более долгий период (например, примерно 65 ч), чтобы гарантировать, что равновесие достигнуто. После этого смеси переносят на планшет для захвата для инкубации при комнатной температуре (например, в течение 1 ч). Затем раствор удаляют, а планшет промывают восемь раз 0,1% полисорбатом 20 (ТВИН-20®) в PBS. Когда планшеты высыхают, добавляют 150 мкл/лунку сцинтиллятора (MICROSCINT-20™; Packard), а планшеты считывают на гамма-счетчике TOPCOUNT™ (Packard) в течение 10 мин. Концентрации каждого Fab, которые дают результаты, составляющие 20% или менее от максимального связывания, отбирают для применения в конкурентном анализе связывания.

В соответствии с другим вариантом реализации изобретения $К_Д$ измеряют методом поверхностного плазмонного резонанса BIACORE®. Например, анализ с применением BIACORE®-2000 или BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) проводят при 25°C с иммобилизованными антигенными чипами CM5 при ~10 единицах ответа (ЕО). В одном варианте реализации изобретения биосенсорные чипы с карбоксиметилированным декстраном (CM5, BIACORE, Inc.) активируют N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлоридом (ЭДК) и N-гидроксисукцинимидом (NHS) в соответствии с инструкциями поставщика. Антиген разводят 10 мМ ацетата натрия, pH 4,8, до 5 мкг/мл (~0,2 мкМ) перед инжекцией при скорости потока 5 мкл/минута для достижения приблизительно 10 единиц ответа (ЕО) сопряженного белка. После инжекции антигена инжектируют 1 М этаноламина, чтобы блокировать непрореагировавшие группы. Для кинетических измерений двукратные серийные разведения Fab (от 0,78 до 500 нМ) инжектируют в PBS с 0,05% сурфактантом полисорбатом 20 (ТВИН-20™) (PBST) при 25°C при скорости потока приблизительно 25 мкл/мин. Скорости ассоциации ($k_{асс}$) и скорости диссоциации ($k_{дисс}$) рассчитывают, используя простую взаимно однозначную модель связывания Лэнгмюра (программное обеспечение для оценки BIACORE® версия 3.2), путем одновременной подгонки сенсограмм ассоциации и диссоциации. Равновесную константу диссоциации ($К_Д$) рассчитывают как соотношение $k_{асс}/k_{дисс}$. См., например, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999). Если скорость ассоциации превышает 10^6 $М^{-1}$/с согласно данным вышеописанного поверхностного плазмонного резонанса, то скорость ассоциации можно определить при помощи метода гашения флуоресценции, в котором измеряют повышение или снижение интенсивности флуоресценции (возбуждение = 295 нм; испускание = 340 нм, 16 нм полоса пропускания) при 25°C для 20 нМ антитела к антигену (Fab-формы) в PBS, pH 7,2, в присутствии увеличивающихся концентраций антигена, измеряемое при помощи спектрометра, такого как спектрофотометр с возможностью остановки потока (Aviv Instruments) или спектрофотометр серии 8000 SLM-AMINCO™ (ThermoSpectronic) с кюветой с перемешиванием.

2. Фрагменты антител.

В определенных вариантах реализации изобретения предложенное в данном документе антитело представляет собой фрагмент антитела. Фрагменты антител включают, но не ограничиваются этим, фрагменты Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, Fv и scFv, а также другие фрагменты, описанные ниже. Обзор некоторых фрагментов антител см. в Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003). Обзор фрагментов scFv см., например, в Pluckthun, в The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), p. 269-315 (1994); также см. WO 93/16185 и патенты США № 5571894 и 5587458. Обсуждение фрагментов Fab и $F(ab')_2$, содержащих остатки эпитопа связывания рецептора реутилизации и имеющих увеличенное in vivo время полужизни, см. в патенте США № 5869046.

Диатела представляют собой фрагменты антител с двумя антигенсвязывающими участками, которые могут быть бивалентными или биспецифическими. Смотрите, например, EP 404097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); и Hollinger et al., Proc. Natl. Acad Sci. USA 90: 6444-6448 (1993). Триатела и тетратела также описаны в Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003).

Однодоменные антитела представляют собой фрагменты антител, содержащие весь или часть вариабельного домена тяжелой цепи или весь или часть вариабельного домена легкой цепи антитела. В определенных вариантах реализации изобретения однодоменное антитело является человеческим однодоменным антителом (Domantis, Inc., Waltham, MA; см., например, патент США № 6248516 B1).

Фрагменты антител можно получать различными методами, включая, но не ограничиваясь этим,

протеолитическое расщепление интактного антитела, а также получение рекомбинантных клеток-хозяев (например, E. coli или фага), как описано в данном документе.

3. Химерные и гуманизированные антитела.

В определенных вариантах реализации изобретения предложенное в данном документе антитело представляет собой химерное антитело. Некоторые химерные антитела описаны, например, в патенте США № 4816567; и Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). В одном примере химерное антитело содержит нечеловеческую вариабельную область (например, вариабельную область, полученную от мыши, крысы, хомяка, кролика или отличного от человека примата, такого как обезьяна). В дополнительном примере химерное антитело является антителом с "переключенным классом", у которого класс или подкласс был изменен по сравнению с родительским антителом. Химерные антитела включают их антигенсвязывающие фрагменты.

В определенных вариантах реализации изобретения химерное антитело является гуманизированным антителом. Как правило, нечеловеческое антитело гуманизируют для снижения иммуногенности для человека, сохраняя при этом специфичность и аффинность родительского нечеловеческого антитела. В общем случае гуманизированное антитело содержит один или более вариабельных доменов, в которых HVR, например, CDR (или их часть), получены из нечеловеческого антитела, а FR (или их часть) получены из последовательностей человеческого антитела. Необязательно, гуманизированное антитело содержит также по меньшей мере часть человеческой константной области. В некоторых вариантах реализации изобретения некоторые остатки FR в гуманизированном антителе замещены соответствующими остатками из нечеловеческого антитела (например, антитела, из которого получены остатки HVR), например, для восстановления или улучшения специфичности или аффинности антитела.

Гуманизированные антитела и способы их получения описаны, например, в Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008), и дополнительно описаны, например, в Riechmann et al., Nature, 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 86:10029-10033 (1989); патентах США № 5821337, 7527791, 6982321 и 7087409; Kashmiri et al., Methods, 36:25-34 (2005) (описывающей прививание определяющей специфичность области (SDR)); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (описывающей "изменение поверхности"); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (описывающей "перетасовку FR"); и Osbourn et al., Methods, 36:61-68 (2005) и Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (описывающих подход "управляемой селекции" для перетасовки FR).

Человеческие каркасные области, которые можно применять для гуманизации, включают, но не ограничиваются этим: каркасные области, выбранные методом "наилучшего соответствия" (см., например, Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993)); каркасные области, полученные из консенсусной последовательности человеческих антител конкретной подгруппы вариабельных областей легкой или тяжелой цепей (см., например, Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992) и Presta et al., J. Immunol, 151:2623 (1993)); человеческие зрелые (соматически мутированные) каркасные области или каркасные области человеческой зародышевой линии (см., например, Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); и каркасные области, полученные путем скрининга библиотек FR (см., например, Baca et al., J. Biol Chem. 272:10678-10684 (1997) и Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).

4. Человеческие антитела.

В определенных вариантах реализации изобретения предложенное в данном документе антитело представляет собой человеческое антитело. Человеческие антитела можно получать различными известными в данной области техники методами. Общее описание человеческих антител приведено в van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001) и Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008).

Человеческие антитела можно получать путем введения антигена трансгенному животному, которое было модифицировано для выработки интактных человеческих антител или интактных антител с человеческими вариабельными областями в ответ на стимуляцию антигеном. Такие животные, как правило, содержат все или часть локусов человеческого иммуноглобулина, которые замещают эндогенные локусы иммуноглобулина или которые находятся во внехромосомном пространстве или случайным образом интегрированы в хромосомы животного. У таких трансгенных мышей эндогенные локусы иммуноглобулина в общем случае инактивированы. Обзор способов получения человеческих антител от трансгенных животных см. в Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005). Также см., например, патенты США № 6075181 и 6150584, описывающие технологию XENOMOUSE™; патент США № 5770429, описывающий технологию HuMAB®; патент США № 7041870, описывающий технологию K-M MOUSE®, и заявку на патент США № US 2007/0061900, описывающую технологию VELOCIMOUSE®). Человеческие вариабельные области, вырабатываемые такими животными, можно дополнительно модифицировать, например, комбинируя с разными человеческими константными областями.

Человеческие антитела также можно получать способами на основе гибридом. Были описаны клеточные линии человеческой миеломы и мышино-человеческой гетеромиеломы для получения человеческих моноклональных антител. (Смотрите, например, Kozbor J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, p. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York,

1987) и Boerner et al., J. Immunol., 147:86 (1991).) Человеческие антитела, полученные с использованием технологии человеческой В-клеточной гибридомы, описаны в Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006). Дополнительные способы включают описанные, например, в патенте США № 7189826 (описывающем получение моноклональных человеческих антител IgM из гибридомных клеточных линий) и Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (описывающей человек-человечские гибридомы). Технология человеческих гибридом (технология триом) описана в Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) и Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005).

Человеческие антитела также можно получать путем выделения последовательностей вариабельного домена Fv-клона из библиотек фагового дисплея человеческого происхождения. Затем такие последовательности вариабельного домена можно комбинировать с необходимым человеческим константным доменом. Методы отбора человеческих антител из библиотек антител описаны ниже.

5. Полученные из библиотек антитела.

Антитела согласно изобретению можно выделять путем скрининга комбинаторных библиотек для антител с необходимой активностью или необходимыми активностями. Например, в данной области техники известно множество способов генерации библиотек фагового дисплея и скрининга таких библиотек в отношении антител, обладающих необходимыми связывающими характеристиками. Обзор таких способов приведен, например, в Hoogenboom et al., в Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) и дополнительно описан, например, в McCafferty et al., Nature 348:552-554; Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, в Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2):299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101(34):12467-12472 (2004) и Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2):119-132 (2004).

В некоторых методах фагового дисплея репертуары генов VH и VL отдельно клонируют при помощи полимеразной цепной реакции (ПНР) и повторно комбинируют случайным образом в фаговых библиотеках, которые затем можно исследовать в отношении антигенсвязывающего фага, как описано в Winter et al., Ann. Rev. Immunol, 12:433-455 (1994). Фаг, как правило, представляет фрагменты антител, как одноцепочечные фрагменты Fv (scFv), так и фрагменты Fab. Библиотеки из иммунизированных источников обеспечивают высокоаффинные антитела к иммуногену, не требуя конструирования гибридом. В альтернативном варианте можно клонировать наивный репертуар (например, от человека), чтобы обеспечить единый источник антител к широкому диапазону чужих, а также своих антигенов без какой-либо иммунизации, как описано в Griffiths et al., EMBO J, 12:725-734 (1993). И наконец, наивные библиотеки также можно создавать синтетически, клонируя неперестроенные V-генные сегменты из стволовых клеток и используя ПЦР-праймеры, содержащие случайную последовательность, для кодирования высоковариабельных областей CDR3 и для осуществления перестройки in vitro, как описано в Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol, 227:381-388 (1992). Патентные публикации, описывающие фаговые библиотеки человеческих антител, включают, например: патент США № 5750373 и публикации патентов США № 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 и 2009/0002360.

Антитела или фрагменты антител, выделенные из библиотек человеческих антител, считаются в данном документе человеческими антителами или фрагментами человеческих антител.

6. Мулътиспецифические антитела.

В любом из вышеприведенных аспектов предложенное в данном документе анти-CD3 антитело является мультиспецифическим антителом, например биспецифическим антителом. Мультиспецифические антитела представляют собой моноклональные антитела, которые обладают специфичностью связывания в отношении по меньшей мере двух разных участков. В определенных вариантах реализации изобретения биспецифические антитела могут связываться с двумя разными эпитопами CD3 (например, CD3ε или CD3γ). В определенных вариантах реализации изобретения одна специфичность связывания относится к CD3 (например, CD3ε или CD3γ), а вторая относится к любому другому антигену (например, второй биологической молекуле, например, антигену клеточной поверхности, например, опухолевому антигену). Соответственно, биспецифическое анти-CD3 антитело может обладать специфичностью связывания в отношении CD3 и второй биологической молекулы, такой как вторая биологическая молекула (например, опухолевый антиген), приведенная в табл. 1 и описанная в публ. пат. США № 2010/0111856.

Таблица 1

Опухолевые антигены-мишени биспецифических анти-CD3 антител согласно изобретению

CD20	CD79a	ETBR	IL13Ralpha2	M-CSF	P2X5	SSX-2
0772P	CD79b	слитый белок ETV6-AML1	IL20Rα	MCSP	p53	SSX-4
адипофилин	Cdc27	EZH2	кишечная карбоксилэстераза	mdm-2	PAP	STEAP1
AIM-2	CDK4	FcRH1	IRTA2	MDP	PAX5	STEAP1
ALDH1A1	CDKN2A	FcRH2	калликреин 4	ME1	PBF	STEAP2
альфа актинин-4	CEA	FcRH5	KIF20A	мелан-A /MART-1	PMEL17	сурвивин
альфа-фетопротеин	CLL1	FLT3-ITD	KK-LC-1	мелое	слитый белок pml-RARalpha	слитый белок SYT-SSX1 или -SSX2
амфирегулин	CLPP	FN1	KM-HN-1	MMP-2	PRAME	TAG-1
ARTC1	COA-1	G250 / MN / CAIX	K-ras	MMP-7	PRDX5	TAG-2
ASLG659	CPSF	GAGE-1,2,8	LAGE-1	MPF	PSCA	теломераза
ASPHD1	CRIPTO	GAGE-3,4,5,6,7	слитый белок LDLR-фукозилтрансфераза AS	MRP4	PSCA hlg	TENB2
B7-H4	Cw6	GDNF-Ra1	ленгсин	MSG783	PSMA	TGF-бетаRII
BAFF-R	CXCR5	GEDA	LGR5	MUC1	PTPRK	TMEFF1
BAGE-1	CXORF61	GFRA1	LY64	MUC5AC	RAB38 / NY-MEL-1	TMEM118
BCLX (L)	циклин D1	глипикан-3	Ly6E	муцин	RAGE-1	TMEM46
слитый белок BCR-ABL (b3a2)	циклин-A1	GnTVf	Ly6G6D	MUM-1f	RBAF600	TRAG-3
бета-катенин	слитый белок dek-can	gp100 / Pmel17	LY6K	MUM-2	RET	триозофосфат изомераза
BING-4	DKK1	GPC3	LYPD1	MUM-3	RGS5	TRP-1 / gp75

B-RAF	DR1	GPNMB	MAGE-A1	миозин класс I	RhoC	TRP-2
бревикан	DR13	GPR172A	MAGE-A10	NA88-A	RNF43	TRP2-INT2
CALCA	E16	GPR19	MAGE-A12	Napi2b	RNF43	TrpM4
CASP-5	EDAR	GPR54	MAGE-A2	NCA	RU2AS	тирозиназа
CASP-8	EFTUD2	HAVCR1	MAGE-A3	neo-PAP	SAGE	тирозиназа
CD19	фактор элонгации 2	HER2	MAGE-A4	NFYC	сецернин 1	VEGF
CD21	ENAH (hMena)	HER-2 / neu	MAGE-A6	N-ras	Sema 5b	WT1
CD22	EpCAM	HERV-K-MEL	MAGE-A9	NY-BR-1	SIRT2	XAGE-1b/GAGED2a
CD33	EphA3	HLA-DOB	MAGE-C1	NY-ESO-1/LAGE-2	SLC35D3	EGFR-T790M;
CD45	EphB2R	hsp70-2	MAGE-C2	OA1	SNRPD1	BMPR1B
CD70	эпирегулин	IDO1	маммаглобин-A	OGT	SOX10	
CD72	EGFR	IGF2B3	MART2	OS-9	Sp17	
EGFR-G719A	EGFR-G719C	EGFR-G719S;	EGFR-L858R	EGFR-S768I	EGFR-L861Q	

Например, биспецифическое анти-CD3 антитело (например, любое из описанных выше анти-CD3 антител) может обладать специфичностью связывания в отношении CD3 и второй биологической молекулы, такой как лейкоцитарный антиген человека (HLA)-пептидный комплекс, презентируемый на клеточной поверхности ГКГС. Биспецифическое анти-CD3 антитело (например, любое из описанных выше анти-CD3 антител) может обладать специфичностью связывания в отношении CD3 и второй биологической молекулы, содержащей HLA-пептидных комплекс, выбранной из группы, состоящей из 0772P (CA125, MUC16; № доступа в Genbank AF36148); адипофилина (перилипин-2, белок, связанный с адипозной дифференцировкой, ADRP, ADFP, MGC10598; стандартная последовательность NCBI: NP_001113.2); AIM-2 (отсутствующий в меланоме 2, PYHIN4, интерферон-индуцибельный белок AIM2; стандартная последовательность NCBI: NP_004824.1); ALDH1A1 (семейство альдегиддегидрогеназы 1, представитель A1, ALDH1, PUMB1, ретинальдегид-дегидрогеназа 1, ALDC, ALDH-E1, ALHDII, RALDH 1, EC 1.2.1.36, ALDH11, HEL-9, HEL-S-53e, HEL12, RALDH1, ацетальдегиддегидрогеназа 1, альдегиддегидрогеназа 1, растворимая, альдегиддегидрогеназа, печеночная цитозольная, ALDH класс 1, белок просвета эпididимиса 12, белок просвета эпididимиса 9, секреторный сперматозоид-связывающий белок эпididимиса Li 53e, ретиналь-дегидрогеназа 1, RalDH1, семейство альдегиддегидрогеназы 1, представитель A1, альдегиддегидрогеназа, цитозольная, EC 1.2.1; стандартная последовательность NCBI: NP_000680.2); альфа-актинина-4 (ACTN4, актинин, альфа 4, FSGS1, фокально-сегментарный гломерулосклероз 1, немышечный альфа-актинин 4, белок, перекрестно связывающий F-актин, FSGS, ACTININ-4, изоформа актинина альфа 4, альфа-актинин-4; стандартная последовательность NCBI: NP004915.2); альфа-фетопротеина (AFP, HPAFP, FETA, альфа-1-фетопротеин, альфа-фетоглобулин, альфа-1-фетопротеин, альфа-фетоглобулин, HP; GenBank: AAB58754.1); амфирегулина (AREG, SDGF, полученный из шванномы фактор роста, полученный из клеток ободочной и прямой кишки фактор роста, AR, CRDGF; GenBank: AAA51781.1); ARTC1 (ART1, АДФ-рибозилтрансфераза 1, моно(АДФ-рибозил)трансфераза 1, АДФ-рибозилтрансфераза C2 и C3 токсин-подобная 1, ART2, CD296, RT6, АДФ-рибозилтрансфераза 2, GPI-связанная NAD(P)(+)-аргинин АДФ-рибозилтрансфераза 1, EC 2.4.2.31, антиген CD296; NP); ASLG659; ASPFID1 (содержащий домен аспартат-бета-гидроксилазы 1, содержащий домен аспартат-бета-гидроксилазы белок 1, EC 1.14.11.-, EC 1.14.11; GenBank: AAI44153.1); B7-H4 (VTCN1, содержащий домен V-Set ингибитор активации Т-клеток 1, B7H4, суперсемейство B7, представитель 1, иммунный костимулирующий белок B7-H4, B7h.5, костимулирующая Т-клетки молекула B7x, B7S1, B7X, VCTN1, H4, представитель семейства B7, PRO1291, представитель семейства B7, H4, костимулирующая Т-клетки молекула B7x, содержащий домен V-Set ингибитор активации Т-клеток 1, белок

B7S1; GenBank: AAZ17406.1); BAFF-R (TNFRSF13C, суперсемейство рецепторов факторов некроза опухолей, представитель 13C, BAFFR, рецептор фактора, активирующего B-клетки, рецептор BAFF, рецептор BLyS 3, CVTD4, BROMIX, CD268, рецептор фактора, активирующего B-клетки, проликсин, представитель 13C суперсемейства рецепторов факторов некроза опухолей, BR3, антиген CD268; стандартная последовательность NCBI: NP_443177.1); BAGE-1; BCLX (L); слитый белок BCR-ABL (b3a2); бета-катенин (CTNNB1, катенин (кадгерин-ассоциированный белок), бета 1, 88 кДа, CTNNB, MRD19, катенин (кадгерин-ассоциированный белок), бета 1 (88 кДа), армадилло, катенин-бета-1; GenBank: CAA61107.1); BING-4 (WDR46, повторяемые домены WD 46, C6orf11, BING4, содержащий повторяемые домены WD белок BING4, открытая рамка считывания 11 хромосомы 6, FP221, UTP7, содержащий повторяемые домены WD белок 46; NP); BMPR1B (рецептор костного морфогенетического белка типа IB, № доступа в Genbank NM_00120; NP); B-RAF (бревикан (BCAN, BEHAB, № доступа в Genbank AF22905); бревикана (BCAN, хондроитинсульфат протеогликан 7, гиалуронан-связывающий белок головного мозга, BEHAB, CSPG7, протеогликан бревикан, коровый белок бревикан, хондроитинсульфат-протеогликан BEHAB; GenBank: AAH27971.1); CALCA (кальцитонин-родственный полипептид альфа, CALC1, кальцитонин 1, кальцитонин, CGRP альфа-типа, кальцитонин-ген родственный пептид I, CGRP-I, CGRP, CGRP1, CT, KC, кальцитонин/кальцитонин-родственный полипептид, альфа, катакальцин; NP); CASP-5 (CASP5, каспаза 5, апоптоз-связанная цистеинпептидаза, каспаза 5, апоптоз-связанная цистеинпротеаза, протеаза ICH-3, протеаза TY, ICE(rel)-III, ICE(rel)III, ICEREL-III, ICH-3, каспаза-5, TY-протеаза, EC 3.4.22.58, ICH3, EC 3.4.22; NP); CASP-8; CD19 (CD19 -предшестенник B-лимфоцитаного антигена CD19 изоформы 2, B4, CVTD3 [Homo sapiens], стандартная последовательность NCBI: NP_001761.3); CD20 (CD20-B-лимфоцитарный антиген CD20, трансмембранный 4-доменный, суперсемейство A, представитель 1, B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7; стандартная последовательность NCBI: NP_690605.1); CD21 (CD21 (CR2 (комплементарный рецептор или C3DR (C3d/рецептор вируса Эпштейна-Барр) или Hs.73792, № доступа в Genbank M2600); (CD22 (изоформа рецептора B-клеток CD22-B, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814, № доступа в Genbank AK02646); CD22; CD33 (молекула CD33, антиген CD33 (Gp67), связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 3, связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 3, SIGLEC3, gp67, SIGLEC-3, миелоидный антиген клеточной поверхности CD33, p67, Siglec-3, антиген CD33; GenBank: AAH28152.1); CD45; CD70 (CD70 - суперсемейство (лигандов) факторов некроза опухолей, представитель 7; поверхностный антиген CD70; антиген Ki-24; лиганд CD27; CD27-L; представитель 7 суперсемейства лигандов факторов некроза опухолей; стандартная последовательность NCBI для вида homo sapiens: NP_001243.1); CD72 (CD72 (антиген дифференцировки B-клеток CD72, Lyb-; 359 aa, pI: 8.66, MW: 40225, TM: 1 [P] хромосома гена: 9p13.3, № доступа в Genbank NP_001773.); CD79a (CD79a (CD79A, CD79a, иммуноглобулин-ассоциированный альфа, специфический к B-клеткам белок, который ковалентно взаимодействует с Ig бета (CD79B) и образует комплекс на поверхности с молекулами Ig M, передает сигнал, связанный с дифференцировкой B-клеток), pI: 4.84, MW: 25028 TM: 2 [P] хромосома гена: 19q13.2, № доступа в Genbank NP_001774.1); CD79b (CD79b (CD79B, CD79b, IGb (иммуноглобулин-ассоциированный бета), B29, № доступа в Genbank NM_000626 или 1103867); Cdc27 (цикл клеточного деления 27, D0S1430E, D17S978E, стимулирующая анафазу комплексная субъединица 3, стимулирующая анафазу комплексная субъединица 3, ANAPC3, APC3, CDC27Hs, H-NUC, гомолог CDC27, гомолог цикла клеточного деления 27 (S. Cerevisiae), HNUC, NUC2, стимулирующий анафазу комплекс, белок 3, гомолог цикла клеточного деления 27, гомолог белка цикла клеточного деления 27, гомолог Nuc2; GenBank: AAH11656.1); CDK4 (циклин-зависимая киназа 4, протеинкиназа клеточного деления 4, PSK-J3, EC 2.7.11.22, CMM3, EC 2.7.11; стандартная последовательность NCBI: NP_000066.1); CDKN2A (ингибитор циклин-зависимой киназы 2A, MLM, CDKN2, MTS1, ингибитор циклин-зависимой киназы 2A (меланома, P16, ингибирует CDK4), ингибитор A циклин-зависимой киназы 4, множественный онкосупрессор 1, CDK4I, MTS-1, CMM2, P16, ARF, INK4, INK4A, P14, P14ARF, P16-INK4A, P16INK4, P16INK4A, P19, P19ARF, TP16, CDK4 ингибитор P16-INK4, отрицательный регулятор клеточного цикла бета, p14ARF, p16-INK4, p16-INK4a, p16INK4A, p19ARF; NP); CEA; CLL1 (CLL-1 (CLEC12A, MICL и DCAL, кодирует представителя суперсемейства лектинов C-типа/доменов, подобных лектинам C-типа (CTL/CTLD). Представители этого семейства характеризуются одинаковым типом сворачивания белка и имеют разнообразные функции, такие как клеточная адгезия, передача сигнала от клетки к клетке, обмен гликопротеинов, и играют роль в воспалительных и иммунных ответах. Белок, кодируемый этим геном является отрицательным регулятором функции гранулоцитов и моноцитов. Было описано несколько альтернативных сплайс-вариантов транскрипта этого гена, но полноразмерная природа некоторых из этих вариантов определена не была. Этот ген тесно связан с другими представителями суперсемейства CTL/CTLD в области комплекса генов естественных киллеров в хромосоме 12p13 (Drickamer K. Curr. Opin. Struct. Biol. 9:585-90; van Rhenen A., et al., Blood, 110:2659-66; Chen C.H., et al. Blood, 107:1459-67; Marshall A.S., et al., Eur. J. Immunol. 36:2159-69; Bakker A.B., et al., Cancer Res. 64:8443-50; Marshall A.S., et al., J. Biol. Chem. 279:14792-80). Было показано, что CLL-1 является трансмембранным рецептором типа II, содержащим один домен, подобный лектинам C-типа (который прогнозируемо не связывает кальций или сахар), стеблеобразную область, трансмембранный домен и короткий цитоплазматический хвост, содержащий мотив ITIM); CLPP (проте-

олитическая субъединица казеинолитической пептидазы митохондриального матрикса, эндопептидаза Clp, EC 3.4.21.92, PRLTS3, АТФ-зависимая протеаза ClpAP (E. Coli), гомолог ClpP (протеолитическая субъединица АТФ-зависимой казеинолитической протеазы, E. Coli), гомолог протеолитической субъединицы АТФ-зависимой казеинолитической пептидазы ClpP (E. Coli), гомолог протеолитической субъединицы АТФ-зависимой казеинолитической протеазы ClpP (E. Coli), протеолитическая субъединица человеческой АТФ-зависимой протеазы ClpAP, протеолитическая субъединица человеческой АТФ-зависимой казеинолитической пептидазы ClpP, гомолог протеолитической субъединицы АТФ-зависимой казеинолитической пептидазы ClpP, гомолог протеолитической субъединицы АТФ-зависимой казеинолитической протеазы ClpP, предполагаемая митохондриальная протеолитическая субъединица АТФ-зависимой протеазы Clp; NP); COA-1; CPSF; CRIPTO (CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, полученный из тератокарциномы фактор роста, № доступа в Genbank NP_003203 или NM_00321); Cw6; CXCR5 CXCR5 (рецептор лимфомы Беркитта 1, сопряженный с протеином G рецептор, который активируется хемокином CXCL13, принимает участие в миграции лимфоцитов и гуморальной защите, играет роль в инфицировании ВИЧ-2 и, возможно, развитии СПИДа, лимфомы, миеломы и лейкоза); 372 aa, pI: 8.54 MW: 41959 TM: 7 [P] хромосома гена: 11q23.3, № доступа в Genbank NP_001707); CXORF61 CXORF61 - открытая рамка считывания X-хромосомы 61 [Homo sapiens], стандартная последовательность NCBI: NP_001017978.1); циклина D1 (CCND1, BCL1, PRAD1, D11S287E, белок B-клеточного ХЛЛ/лимфомы 1, белок B-клеточной лимфомы 1, онкоген BCL-1, онкоген PRAD1, циклин D1 (PRAD1: паратиреоидный аденоматоз 1), G1/S-специфический циклин D1, паратиреоидный аденоматоз 1, U21B31, G1/S-специфический циклин-D1, BCL-1; стандартная последовательность NCBI: NP_444284.1; циклина-A1 (CCNA1, CT146, циклин A1; GenBank: AAH36346.1); слитого белка dek-can; DKK1 (ингибитор сигнального пути Dickkopf WNT 1, SK, hDkk-1, гомолог Dickkopf (Xenopus Laevis) 1, гомолог Dickkopf 1 (Xenopus Laevis), DKK-1, гомолог Dickkopf 1, связанный с Dickkopf белок-1, Dickkopf-1-подобный, Dickkopf-подобный белок 1, связанный с Dickkopf белок 1, Dickkopf-1, Dkk-1; GenBank: AAQ89364.1); DR1 (понижающий регулятор транскрипции 1, TBP-связывающий (отрицательный кофактор 2), отрицательный кофактор 2-бета, TATA-связывающий белок-ассоциированный фосфопротеин, NC2, NC2-бета, белок Dr1, NC2-бета, понижающий регулятор транскрипции 1; стандартная последовательность NCBI: NP_001929.1); DR13 (главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR бета 1, HLA-DR1B, DRw10, DW2.2/DR2.2, SS1, DRB1, HLA-DRB, HLA-антиген гистосовместимости класса II, бета-цепь DR-1, человеческий лимфоцитарный антиген DRB1, лимфоцитарный антиген DRB1, антиген ГКГС класса II, цепь HLA-DR бета 1 ГКГС класса II, белок клеточной поверхности HLA-DR-бета ГКГС класса II, HLA-DRw10-бета ГКГС класса II, DR-1, DR-12, DR-13, DR-14, DR-16, DR-4, DR-5, DR-7, DR-8, DR-9, DR1, DR12, DR13, DR14, DR16, DR4, DR5, DR7, DR8, DR9, DRw11, DRw8, HLA-DRB2, клон P2-бета-3, антиген DRB1*1 ГКГС класса II, антиген DRB1*10 ГКГС класса II, антиген DRB1*11 ГКГС класса II, антиген DRB1*12 ГКГС класса II, антиген DRB1*13 ГКГС класса II, антиген DRB1*14 ГКГС класса II, антиген DRB1*15 ГКГС класса II, антиген DRB1*16 ГКГС класса II, антиген DRB1*3 ГКГС класса II, антиген DRB1*4 ГКГС класса II, антиген DRB1*7 ГКГС класса II, антиген DRB1*8 ГКГС класса II, антиген DRB1*9 ГКГС класса II; NP); E16 (E16 (LAT1, SLC7A5, № доступа в Genbank NM_00348); EDAR (EDAR - представитель суперсемейства рецепторов факторов некроза опухолей, предшественник EDAR, рецептор EDA-A1; гомолог downless; рецептор эктодисплазина-A; рецептор эктодермальной дисплазии; рецептор ангидротического эктодисплазина 1, DL; ECTD10A; ECTD10B; ED1R; ED3; ED5; EDA-A1R; EDA1R; EDA3; HRM1 [Homo sapiens]; стандартная последовательность NCBI: NP_071731.1); EFTUD2 (содержащий ГТФ-связывающий домен фактора элонгации Tu 2, содержащий ГТФ-связывающий домен фактора элонгации Tu белок 2, hSNU114, гомолог SNU114, U5 SnRNP-специфический белок, 116 кДа, MFDGA, KIAA0031, 116 KD, U5 SnRNP-специфический белок, 116 кДа компонент малого ядерного рибонуклеопротеина U5, MFDM, SNRNP116, Snrpll6, Snu114, U5-116KD, SNRP116, U5-116 KDa; GenBank: AAH02360.1); EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, ERBB, протоонкоген C-ErbB-1, рецепторная тирозинпротеинкиназа ErbB-1, ERBB1, HER1, EC 2.7.10.1, рецептор эпидермального фактора роста (гомолог онкогена вируса эритробластоза птиц (V-Erb-B)), гомолог онкогена вируса эритробластоза (V-Erb-B) (птичий), PIG61, гомолог онкогена вируса эритробластоза птиц (V-Erb-B), ингибирующий рост клеток белок 40, индуцирующий пролиферацию клеток 61, mENA, EC 2.7.10; GenBank: AAH94761.1); EGFR-G719A; EGFR-G719C; EGFR-G719S; EGFR-L858R; EGFR-L861Q; EGFR-S768I; EGFR-T790M; фактора элонгации 2 (EEF2, фактор элонгации трансляции эукариотов 2, EF2, полипептидил-TRNA транслоказа, EF-2, SCA26, EEF-2; стандартная последовательность NCBI: NP_001952.1); ENAH (hMena) (разрешенный гомолог (Drosophila), MENA, разрешенный гомолог млекопитающих, ENA, NDPP1, белковый разрешенный гомолог; GenBank: AAH95481.1) - результаты только для "ENAH", но не "ENAH (hMena)"; EpCAM (эпителиальная молекула клеточной адгезии, M4S1, MIC18, опухоль-ассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 1, TACSTD1, TROP1, аденокарцинома-ассоциированный антиген, гликопротеин клеточной поверхности Trop-1, эпителиальный гликопротеин 314, основной желудочно-кишечный опухоль-ассоциированный белок GA733-2, EGP314, KSA, DIAR5, HNPCC8, антиген, определяемый моноклональным антителом AUA1, EGP-2, EGP40, ESA, KS1/4, MK-1, человеческий эпителиальный гликопротеин-2, мембранный компонент, хро-

мосома 4, поверхностный маркер (35 кДа гликопротеин), EGP, Ep-CAM, GA733-2, M1S2, антиген CD326, эпителиальный антиген клеточной поверхности, hEGP314, антиген KS 1/4, ACSTD1; GenBank: AAH14785.1); EphA3 (рецептор EPH A3, ETK1, ETK, TYRO4, HEK, Eph-подобная тирозинкиназа 1, рецептор тирозинпротеинкиназы ETK1, EK4, EPH-подобная киназа 4, EC 2.7.10.1, EPHA3, HEK4, рецептор эфрина A-типа 3, киназа эмбриона человека 1, протеинтирозинкиназа TYRO4, hEK4, киназа эмбриона человека, тирозинпротеинкиназа TYRO4, EC 2.7.10; GenBank: AAH63282.1); EphB2R; эпирегулина (EREG, ER, проэпирегулин; GenBank: AAI36405.1); ETBR (EDNRB, эндотелиальный рецептор типа B, HSCR2, HSCR, эндотелиальный рецептор неселективного типа, ET-B, ET-BR, ETRB, ABCDS, WS4A, ETB, эндотелиальный B-рецептор; NP); слитого белка ETV6-AML1; EZH2 (энхансер гомолога Zeste 2 (Drosophila), лизин N-метилтрансфераза 6, ENX-1, KMT6 EC 2.1.1.43, EZH1, WVS, энхансер гомолога Zeste (Drosophila) 2, ENX1, EZH2b, KMT6A, WVS2, ги стон-лизин N-метилтрансфераза EZH2, энхансер гомолога Zeste 2, EC 2.1.1; GenBank: AAH10858.1); FcRHl (FCRL1, Fc-рецептор-подобный 1, FCRH1, гомолог Fc-рецептора 1, FcR-подобный белок 1, ассоциированный с транслокацией иммунных рецепторов белок 5, IFGP1, IRTA5, hIFGP1, белок семейства IFGP 1, CD307a, Fc-рецептор-подобный белок 1, Fc-рецептор суперсемейства иммуноглобулинов, Gp42, FcRL1 антиген CD307a; GenBank: AAH33690.1); FcRH2 (FCRL2, Fc-рецептор-подобный 2, SPAP1, содержащий домен SH2 фосфатазный якорный белок 1, гомолог Fc-рецептора 2, FcR-подобный белок 2, ассоциированный с транслокацией иммуноглобулиновых рецепторов белок 4, FCRH2, IFGP4, IRTA4, белок семейства IFGP 4, SPAP1A, SPAP1B, SPAP1C, CD307b, Fc-рецептор-подобный белок 2, ассоциированный с транслокацией иммунных рецепторов белок 4, Fc-рецептор суперсемейства иммуноглобулинов, Gp42, содержащий домен SH2 фосфатазный якорный белок 1, FcRL2, антиген CD307b; GenBank: AAQ88497.1); FcRH5 (FCRL5, Fc-рецептор-подобный 5, IRTA2, гомолог Fc-рецептора 5, FcR-подобный белок 5, ассоциированный с транслокацией иммунных рецепторов белок 2, BXMAS1, FCRH5, CD307, CD307e, PRO820, Fc-рецептор-подобный белок 5, ассоциированный с транслокацией рецепторов суперсемейства иммуноглобулинов 2 (IRTA2), FcRL5, антиген CD307e; GenBank: AAI01070.1); FLT3-ITD; FN1 (фибронектин 1, нерастворимый криоглобулин, FN, стимулирующий миграцию фактор, CIG, FNZ, GFND2, LETS, ED-B, FINC, GFND, MSF, фибронектин; GenBank: AAI43764.1); G250 (MN, CAIX, угольная ангидраза IX, угольная дегидратаза, RCC-ассоциированный белок G250, карбонат-дегидратаза IX, мембранный антиген MN, ассоциированный с почечно-клеточной карциномой G250, CA-IX, P54/58N, pMW1, RCC-ассоциированный антиген G250, угольная ангидраза 9; NP); - аналогичные результаты для "G250", но не "G250/MN/CAIX"; GAGE-1,2,8; GAGE-3,4,5,6,7; GDNF-Ra1 (рецептор альфа 1 семейства GDNF; GFRA1; GDNFR; GDNFRA; RETL1; TRNR1; RET1L; GDNFR-альфа1; GFR-ALPHA-; U95847; BC014962; NM145793 NM_005264); GEDA (№ доступа в Genbank AY26076); GFRA1 - рецептор альфа-1 семейства GDNF; рецептор альфа-1 GDNF; GDNFR-альфа-1; GFR-альфа-1; лиганд RET 1; связанный с TGF-бета рецептор нейротрофического фактора 1 [Homo sapiens]; ProtKB/Swiss-Prot: P56159.2; глипикана-3 (GPC3, глипикан 3, SDYS, глипикан протеогликан 3, кишечный белок OCI-5, GTR2-2, MXR7, SGBS1, DGSX, OCI-5. SGB, SGBS, гепарансульфатпротеогликан, секретируемый глипикан-3, OCI5; GenBank: AAH35972.1); GnTVf; gp100 (PMEL, премеланосомный белок, SILV, D12S53E, PMEL17, SIL, меланоцитарный белок Pmel17, антиген, специфический в отношении линии дифференцировки меланоцитов GP100, меланома-ассоциированный антиген ME20, гомолог белка локуса Silver, ME20-M, ME20M, PI, P100, Silver-подобный (мышиный гомолог), гомолог Silver (мышиный), ME20, SI, меланоцитарный белок Mel 17, меланоцитарный белок PMEL, белок меланосомного матрикса 17, Silver, мышиный, гомолог; GenBank: AAC60634.1); GPC; GPNMB (гликопротеин (трансмембранный) Nmb, гликопротеин NMB, белок, подобный гликопротеину Nmb, остеоактивин, трансмембранный гликопротеин HGFIN, HGFIN, NMB, трансмембранный гликопротеин, трансмембранный гликопротеин NMB; GenBank: AAH32783.1); GPR172A (сопряженный с протеином G рецептор 172A; GPCR41; FLJ11856; D15Ertd747e); NP_078807.1; NM_024531.3); GPR19 (сопряженный с протеином G рецептор 19; Mm.478; NP_006134.1; NM_006143.2); GPR54 (рецептор KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR1; NP_115940.2; NM_032551.4); HAVCR1 (клеточный рецептор вируса гепатита A1, представитель семейства T-клеточного иммуноглобулина-муцина 1, молекула повреждения почек 1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1, рецептор T-клеточного иммуноглобулина-муцина 1, T-клеточный мембранный белок 1, HAVCR, HAVCR-1, белок T-клеточного домена иммуноглобулина и домена муцина 1, HAVcr-1, белок, содержащий T-клеточный домен иммуноглобулина и муцина 1; GenBank: AAH13325.1); HER2 (ERBB2, гомолог онкогена вируса эритробластоза птиц V-Erb-B2 2, NGL, NEU, полученный из нейро/глиобластомы гомолог онкогена, белок гена метастазов лимфатических узлов 19, протоонкоген C-ErbB-2, протоонкоген Neu, рецептор клеточной поверхности типа тирозинкиназы HER2, MLN 19, p185erbB2, EC 2.7.10.1, гомолог онкогена вируса эритробластоза птиц V-Erb-B2 2 (полученный из нейро/глиобластомы гомолог онкогена), CD340, HER-2, HER-2/neu, TKR1, белок C-Erb B2/Neu, герстатин, полученный из нейробластомы/глиобластомы гомолог онкогена, рецепторная тирозинпротеинкиназа ErbB-2, гомолог онкогена вируса эритробластоза V-Erb-B2 2, полученный из нейро/глиобластомы гомолог онкогена, MLN19, антиген CD340, EC 2.7.10; NP); HER-2/neu - аналоги вышеприведенного; HERV-K-MEL; HLA-DOB (бета-субъединица молекулы ГКГС класса II (антиген Ia), которая связывает пептиды и презентирует их T-лимфоцитам $CD4^+$); 273 aa,

pI: 6.56, MW: 30820.TM: 1 [P] хромосома гена: 6p21.3, № доступа в Genbank NP_002111); hsp70-2 (HSPA2, 70 кДа белок теплового шока 2, 70 кД белок теплового шока 2, HSP70-3, связанный с тепловым шоком 70 кДа белок 2, 70 кДа белок теплового шока 2; GenBank: AAD21815.1); IDO1 (индоламин-2,3-диоксигеназа 1, IDO, INDO, индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназа, IDO-1, индоламин-пиррол 2,3 диоксигеназа, индоламин 2,3 диоксигеназа, индол 2,3-диоксигеназа, EC 1.13.11.52; стандартная последовательность NCBI: NP_002155.1); IGF2B3; IL13Ralpha2 (IL13RA2, рецептор интерлейкина 13, альфа 2, раково-тестикулярный антиген 19, интерлейкин-13-связывающий белок, IL-13R-alpha-2, IL-13RA2, субъединица альфа-2 рецептора IL-13, субъединица альфа-2 IL-13R, CD213A2, CT19, IL-13R, IL13BP, белок, связывающий интерлейкин 13, цепь рецептора альфа 2 интерлейкина 13, субъединица альфа-2 рецептора интерлейкина-13, IL13R, антиген CD213a2; NP); IL20Ra; кишечной карбоксилэстеразы; IRTA2 (аналог FcRH5); калликреина 4 (KLK4, связанная с калликреином пептидаза 4, PRSS17, EMSP1, сериновая протеиназа эмалевой матрицы 1, калликреин-подобный белок1, сериновая протеаза 17, KLK-L1, PSTS, AI2A1, калликреин 4 (простаза, эмалевая матрица, простата), ARM1, EMSP, андроген-регулируемая мРНК 1, сериновая протеаза эмалевой матрицы 1, калликреин, калликреин-4, простаза, EC 3.4.21.-, простаза, EC 3.4.21; GenBank: AAX30051.1); KIF20A (представитель семейства кинезинов 20A, RAB6KIFL, взаимодействующий с RAB6, кинезин-подобный (рабкинезинб), митотический а; LAGE-1; слитый белок LDLR-фукозилтрансфераза AS; ленгзин (LGSN, ленгзин, белок хрусталика с доменом глутаминсинтетазы, GLULD1, белок, содержащий домен глутамат-аммоний-лигазы 1, LGS, содержащий домен глутамат-аммоний-лигазы (глутаминсинтетазы) 1, содержащий домен глутамат-аммоний-лигазы (глутаминсинтетазы) 1, подобный глутаминсинтетазе хрусталика; GenBank: AAF61255.1); LGR5 (содержащий богатые лейцином повторы связанный с белком G рецептор 5; GPR49, GPR6; NP_003658.1; NM_003667.2; LY64 (лимфоцитарный антиген 64 (RP10, мембранный белок типа I из семейства богатых лейцином повторов (LRR), регулирует активацию B-клеток и апоптоз, потеря его функциональности связана с повышенной активностью заболевания у пациентов с системной красной волчанкой); 661 aa, pI: 6.20, MW: 74147 TM: 1 [P] хромосома гена: 5q12, № доступа в Genbank NP_005573.; Ly6E (комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E; Ly67,RIG-E,SCA-2,TSA-; NP_002337.1; NM_002346.2); Ly6G6D (комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус G6D; Ly6-D, MEGT; NP_067079.2; NM_021246.2); LY6K (комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус K; LY6K; HSJ001348; FLJ3522; NP_059997.3; NM_017527.3); LyPD1 - содержащий домен LY6/PLAUR 1, PHTS [Homo sapiens], GenBank: AAH17318.1); MAGE-A1 (семейство антигенов меланомы A, 1 (управляет экспрессией антигена MZ2-E, MAGE1, семейство антигенов меланомы A 1, MAGEA1, антиген меланомы MAGE-1, меланома-ассоциированный антиген 1, меланома-ассоциированный антиген MZ2-E, антиген MZ2-E, раково-тестикулярный антиген 1.1, CT1.1, антиген MAGE-1, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 1, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 1, MAGE1A; стандартная последовательность NCBI: NP_004979.3); MAGE-A10 (MAGEA10, семейство антигенов меланомы A, 10, MAGE10, антиген MAGE-10, меланома-ассоциированный антиген 10, раково-тестикулярный антиген 1.10, CT1.10, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 10, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 10; стандартная последовательность NCBI: NP_001238757.1); MAGE-A12 (MAGEA12, семейство антигенов меланомы A, 12, MAGE12, раково-тестикулярный антиген 1.12, CT1.12, антиген MAGE12F, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 12, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 12, меланома-ассоциированный антиген 12, антиген MAGE-12; стандартная последовательность NCBI: NP_001159859.1); MAGE-A2 (MAGEA2, семейство антигенов меланомы A, 2, MAGE2, раково-тестикулярный антиген 1.2, CT1.2, MAGEA2A, антиген MAGE-2, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 2, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 2, антиген меланомы 2, меланома-ассоциированный антиген 2; стандартная последовательность NCBI: NP_001269434.1); MAGE-A3 (MAGEA3, семейство антигенов меланомы A, 3, MAGE3, антиген MAGE-3, антиген MZ2-D, меланома-ассоциированный антиген 3, раково-тестикулярный антиген 1.3, CT1.3, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 3, HIP8, HYPD, MAGEA6, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 3; стандартная последовательность NCBI: NP_005353.1); MAGE-A4 (MAGEA4, семейство антигенов меланомы A, 4, MAGE4, меланома-ассоциированный антиген 4, раково-тестикулярный антиген 1.4, CT1.4, антиген MAGE-4, антиген MAGE-41, антиген MAGE-X2, MAGE4A, MAGE4B, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 4, MAGE-41, MAGE-X2, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 4; стандартная последовательность NCBI: NP_001011550.1); MAGE-A6 (MAGEA6, семейство антигенов меланомы A, 6, MAGE6, антиген MAGE-6, меланома-ассоциированный антиген 6, раково-тестикулярный антиген 1.6, CT1.6, антиген MAGE3B, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, семейство антигенов меланомы A 6, представитель 6, MAGE-3b, MAGE3B, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 6; стандартная последовательность NCBI: NP_787064.1); MAGE-A9 (MAGEA9, семейство антигенов меланомы A, 9, MAGE9, антиген MAGE-9, меланома-ассоциированный антиген 9, раково-тестикулярный антиген 1.9, CT1.9, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 9, семейство раково-тестикулярных антигенов 1, представитель 9, MAGEA9A; стандартная последовательность NCBI: NP_005356.1); MAGE-C1 (MAGEC1, семейство ан-

тигенов меланомы C, 1, раково-тестикулярный антиген 7.1, CT7.1, антиген MAGE-C1, семейство раково-тестикулярных антигенов 7, представитель 1, CT7, семейство раково-тестикулярных антигенов 7, представитель 1, меланома-ассоциированный антиген C1; стандартная последовательность NCBI: NP_005453.2); MAGE-C2 (MAGEC2, семейство антигенов меланомы C, 2, MAGEE1, раково-тестикулярный антиген 10, CT10, HCA587, антиген меланомы, семейство E, 1, раково-тестикулярно-специфический, связанный с гепатоцеллюлярной карциномой антиген 587, антиген MAGE-C2, антиген MAGE-E1, антиген гепатоцеллюлярной карциномы 587, меланома-ассоциированный антиген C2; стандартная последовательность NCBI: NP_057333.1); маммаглобина-A (SCGB2A2, секретоглобин, семейство 2A, представитель 2, MGB1, маммаглобин 1, UGB2, маммаглобин A, маммаглобин-A, маммаглобин-1, представитель 2 семейства секретоглобинов 2A; NP); MART2 (HHAT, ацилтрансфераза hedgehog, SKI1, распознаваемый T-клетками антиген меланомы 2, белок Skinny Hedgehog 1, Skn, распознаваемый T-клетками антиген меланомы 2, протеин-цистеин N-пальмитоилтрансфераза HHAT, EC 2.3.1.-; GenBank: AAH39071.1); M-CSF (CSF1, колониестимулирующий фактор 1 (макрофагальный), MCSF, CSF-1, ланимостим, макрофагальный колониестимулирующий фактор 1, ланимостим; GenBank: AAH21117.1); MCSP (SMCP, ассоциированный с митохондриями сперматозоида цистеин-богатый белок, MCS, селенопротеин митохондриальной капсулы, HSMCSGEN1, ассоциированный с митохондриями сперматозоида цистеин-богатый белок; стандартная последовательность NCBI: NP_109588.2); XAGE-1b/GAGED2a; WT1 (опухоль Вильмса 1, WAGR, GUD, WIT-2, WT33, амино-конечный домен EWS, NPHS4, последние три цинковых пальца ДНК-связывающего домена WT1, AWT1, белок опухоли Вильмса, EWS-WT1; GenBank: AAB33443.1); VEGF; тирозиназы (TYR; OCAIA; OCA1A; тирозиназа; SHEP; NP000363.1; NM_000372.4; GenBank: AAB60319.1); TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство M, представитель 4, № доступа в Genbank NM_01763); TRP2-INT2; TRP-2; TRP-1/gp75 (связанный с тирозиназой белок 1, оксидаза 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты, CAS2, CATB, TYRP, OCA3, каталаза B, b-PROTEIN, гликопротеин 75, EC 1.14.18., антиген меланомы Gp75, TYRP1, TRP, TYRRP, TRP1, SHEP11, оксидаза DHICA, EC 1.14.18, GP75, EC 1.14.18.1; триозофосфатизомераза (триозофосфатизомераза 1, TPID, триозо-фосфатизомераза, HEL-S-49, TIM, секреторный белок эпididимиса Li 49, TPI, триозофосфатизомераза, EC 5.3.1.1; TRAG-3 (представитель семейства CSAG 2, семейство раково-тестикулярных антигенов 24, CSAG3B, представитель 2, представитель семейства CSAG 3B, представитель 2 семейства раково-тестикулярных антигенов 24, раково-тестикулярный антиген 24.2, белок хондросаркома-ассоциированного гена 2/3, белок ассоциированного с устойчивостью к таксолу гена 3, подобный белку хондросаркома-ассоциированного гена 2/3, CT24.2, ассоциированный с устойчивостью к таксолу ген3, TRAG-3, CSAG3A, TRAG3); TMEM46 (гомолог shisa 2 (Xenopus laevis); SHISA; NP_001007539.1; NM_001007538.1; TMEM118 (белок безымянного пальца, трансмембранный 2; RNFT2; FLJ1462; NP_001103373.1; NM_001109903.1; TMEFFl (трансмембранный белок с EGF-подобным и двумя фоллистатин-подобными доменами 1; томорегулин-; H7365; C9orf2; C9ORF2; U19878; X83961; NM080655; NM003692; TGF-betaRII (TGFBR2, трансформирующий фактор роста, бета-рецептор II (70/80 кДа), TGFbeta-RII, MFS2, tbetaR-II, TGFR-2, рецептор TGF-бета типа IIB, рецептор TGF-бета типа II, рецептор TGF-бета типа 2, EC 2.7.11.30, рецептор трансформирующего фактора роста бета типа IIC, AAT3, TbetaR-II, трансформирующий фактор роста, бета-рецептор II (70-80 кД), рецептор TGF-бета типа II, FAA3, рецептор трансформирующего фактора роста-бета типа II, LDS1B, HNPCC6, LDS2B, LDS2, RIIC, EC 2.7.11, TAAD2; TENB2 (TMEFF2, томорегулин, TPEF, HPP1, TR, предполагаемый трансмембранный протеогликан, связанный с семейством факторов роста EGF/херегулина и фоллистатином); 374 aa, номер доступа NCBI: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; ген NCBI: 23671; 0MIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; № доступа в Genbank AF179274; AY358907, CAF85723, CQ782436; TAG-2; TAG-1 (контактин 2 (аксональный), TAG-1, AXT, молекула клеточной адгезии аксонин-1, TAX, контактин 2 (временно экспрессируемый), TAX1, контактин-2, аксональный гликопротеин TAG-1, временно экспрессируемый аксональный гликопротеин, временный аксональный гликопротеин, аксонин-1, TAX-1, TAG1, FAME5; PRF: 444868); слитого белка SYT-SSX1 или -SSX2; сурвивина; STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, ассоциированный с раком простаты ген 1, ассоциированный с раком простаты белок 1, шестой трансмембранный эпителиальный антиген простаты 2, шестой трансмембранный белок простаты, № доступа в Genbank AF45513; STEAP1 (шестой трансмембранный эпителиальный антиген простаты, № доступа в Genbank NM_01244; SSX-4; SSX-2 (SSX2, синовиальная саркома, X точка разрыва 2, X точка разрыва 2, SSX, X точка разрыва 2B, раково-тестикулярный антиген 5.2, связанный с X-хромосомой 2, опухолевый антиген HOM-MEL-40, CT5.2, FID21, семейство раково-тестикулярных антигенов 5, HOM-MEL-40, изоформа B, представитель 2a семейства раково-тестикулярных антигенов 5, представитель 2a, белок SSX2, саркома, саркома, синовиальная, связанная с X-хромосомой 2, синовиальная, синовиальная саркома, X точка разрыва 2B, синовиальная саркома, SSX2A; Sp17; SOX10 (SRY (определяющая пол область Y)-бокс 10, мышиный, PCWH, DOM, WS4, WS2E, WS4C, доминантный мегаколон, мышиный, человеческий гомолог, доминантный мегаколон, связанный с SRY HMG-Box ген 10, человеческий гомолог, транскрипционный фактор SOX-10; GenBank: CAG30470.1); SNRPD1 (малый ядерный рибонуклеопротеин D1, малый ядерный рибонуклеопротеин D1,

полипептид 16 кДа, полипептид (16 кД), SNRPD, HsT2456, Sm-D1, SMD1, аутоантиген Sm-D, 16 кДа псевдоген полипептида малого ядерного рибонуклеопротеина D1, коровый белок SnRNP D1, малый ядерный рибонуклеопротеин Sm D1; SLC35D3 (семейство переносчиков растворенных веществ 35, представитель D3, FRCL1, Fringe Connection-подобный белок 1, bA55K22.3, Frc, Fringe-подобный 1, представитель D3 семейства переносчиков растворенных веществ 35; NCBI GenBank: NC_000006.11 NC_018917.2 NT_025741.16); SIRT2 (сиртуин 2, NAD-зависимая деацетилаза сиртуин-2, SIRL2, регулятор молчащей информации 2, гомолог регуляторного белка SIR2 2, связанный с Sir2 белок типа 2, SIR2-подобный белок 2, сиртуин типа 2, сиртуин (гомолог регулятора молчащей информации по типу спаривания 2) 2 (S.Cerevisiae), сиртуин-2, сиртуин (регулятор молчащей информации по типу спаривания 2, S.Cerevisiae, гомолог) 2, EC 3.5.1., SIR2; GenBank: AAK51133.1); Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, семафорин 5b Hlog, домен sema, семь тромбоспондиновых повторов (типа 1 и подобных типу 1), трансмембранный домен (TM) и короткий цитоплазматический домен, (семафорин) 5B, № доступа в Genbank AB04087; сецернин 1 (SCRN1, SES1, KIAA0193, сецернин-1; GenBank: EAL24458.1); SAGE (SAGE1, антиген саркомы 1, раково-тестикулярный антиген 14, CT14, предполагаемый опухолевый антиген; стандартная последовательность NCBI: NP_061136.2); RU2AS (KAAG1, почечно-ассоциированный антиген 1, RU2AS, белок антисмыслового гена RU2, почечно-ассоциированный антиген 1; GenBank: AAF23613.1); RNF43 - предшественник E3 убиквитин-протеин лигазы RNF43 [Homo sapiens], RNF124; URCC; стандартная последовательность NCBI: NP_060233.3; RhoC (RGS5 (регулятор сигнализации протеина G 5, MSTP032, регулятор передачи сигнала протеина G 5, MSTP092, MST092, MSTP106, MST106, MSTP129, MST129; GenBank: AAB84001.1); RET (протоонкоген ret; MEN2A; HSCR1; MEN2B; MTC1; PTC; CDHF12; Hs.168114; RET51; RET-ELE; NP_066124.1; NM020975.4); RBAF600 (UBR4, компонент E3 убиквитин-протеин лигазы N-рекогнин 4, цинковые пальцы, UBR1 типа 1, ZUBR1, убиквитин-протеин лигаза E3 UBR4, RBAF600, 600 кДа протеин-ассоциированный фактор ретинобластомы, белок типа цинковых пальцев UBR1 1, EC 6.3.2., N-рекогнин-4, KIAA0462, p600, EC 6.3.2, KIAA1307; GenBank: AAL83880.1); RAGE-1 (MOK, протеинкиназа MOK, антиген почечной опухоли, RAGE, MAPK/MAK/MRK перекрывающаяся киназа, антиген почечной опухоли 1, антиген почечно-клеточной карциномы, RAGE-1, EC 2.7.11.22, RAGE1; UniProtKB/Swiss-Prot: Q9UQ07.1); RAB38/NY-MEL-1 (RAB38, NY-MEL-1, RAB38, представитель семейства онкогенов RAS, антиген меланомы NY-MEL-1, связанный с Rab ГТФ-связывающий белок, связанный с Ras белок Rab-38, rrGTPbp; GenBank: AAH15808.1); PTPRK (DJ480J14.2.1 (протеинтирозинфосфатаза, рецепторный тип K R-PTP-KAPPA, протеинтирозинфосфатаза каппа, протеинтирозинфосфатаза каппа), протеинтирозинфосфатаза, рецепторный тип, K, протеин-тирозинфосфатаза каппа, протеин-тирозинфосфатаза, рецепторный тип, каппа, R-PTP-каппа, протеинтирозинфосфатаза каппа рецепторного типа, EC 3.1.3.48, PTPK; GenBank: AAI44514.1); PSMA; PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008016Rik, RIKEN кДНК 2700050C12, ген RIKEN кДНК 2700050C12, № доступа в Genbank AY358628); PSCA (предшественник антигена стволовых клеток простаты, № доступа в Genbank AJ29743; PRDX5 (пероксиредоксин 5, EC 1.11.1.15, TPx типа VI, B166, фермент-антиоксидант B166, HEL-S-55, печеночная ткань 2D-Page Spot 71B, PMP20, пероксисомный фермент-антиоксидант, PRDX6, тиоредоксин пероксидаза PMP20, PRXV, AOEB166, секреторный белок эпидидимиса Li 55, корецептор Alu 1, пероксиредоксин-5, митохондриальный, пероксиредоксин V, prx-V, тиоредоксин редуктаза, Prx-V, ACR1, корепрессор Alu, PLP; GenBank: CAG33484.1); PRAME (предпочтительно экспрессируемый в меланоме антиген, предпочтительно экспрессируемый антиген меланомы, MAPE, OIP-4, OIPA, CT130, раково-тестикулярный антиген 130, антиген меланомы, предпочтительно экспрессируемый в опухолях, Opa-взаимодействующий белок 4, Opa-взаимодействующий белок OIP4; GenBank: CAG30435.1); слитый белок pml-RARalpha; PMEL17 (гомолог silver; SILV; D12S53E; PMEL17; SI; SIL); ME20; gp10 BC001414; BT007202; M32295; M77348; NM_006928; PBF (ZNF395, цинк-пальцевый белок 395, PRF-1, регуляторный для болезни Хантингтона, белок, связывающий регуляторную область гена HD, область-связывающий белок 2, белок 2, регуляторный фактор папилломавируса 1, HD-регулирующий фактор 2, папилломавирус-регулирующий фактор, PRF1, HDBP-2, Si-1-8-14, HDBP2, белок, связывающий регуляторную область гена болезни Хантингтона 2, HDRF-2, регуляторный фактор папилломавируса PRF-1, PBF; GenBank: AAH01237.1); PAX5 (спаренный бокс 5, гомеотический ген спаренного бокса 5, BSAP, белок спаренного бокса Pax-5, специфический в отношении линии дифференцировки B-клеток активатор, ген спаренных доменов 5, ген спаренного бокса 5 (специфический в отношении линии дифференцировки B-клеток белок-активатор), специфический в отношении B-клеток транскрипционный фактор, ген спаренного бокса 5 (специфический в отношении линии дифференцировки B-клеток активатор); PAP (REG3A, регенеративный, полученный из островков 3 альфа, INGAP, PAP-H, гепатоинтестинальный панкреатический белок, PBBCGF, человеческий проостровковый пептид, REG-III, ассоциированный с панкреатитом белок 1, Reg3, Reg III-альфа, гепатокарцинома-кишечник-поджелудочная железа, регенеративный, полученный из островков белок III-альфа, фактор роста панкреатических бета-клеток, HIP, гомологичный белок PAP, HIP/PAP, индуцирующий пролиферацию белок 34, PAP1, индуцирующий пролиферацию белок 42, REG-3-альфа, регенеративный, полученный из островков белок 3-альфа, ассоциированный с панкреатитом белок; GenBank: AAH36776.1); p53 (TP53, опухолевый белок P53, TPR53, P53, клеточный опухолевый антиген P53, анти-

ген NY-CO-13, мутантный опухолевый белок 53, фосфопротеин P53, супрессор опухолей P53, BCC7, связанный с трансформацией белок 53, LFS1, опухолевый белок 53, синдром Ли-Фраумени, супрессор опухолей P53; P2X5 (управляемый лигандом пуринергического рецептора P2X ионный канал 5, ионный канал, управляемый внеклеточной АТФ, может быть вовлечен в синаптическую трансмиссию и нейрогенез, его дефицит может влиять на патофизиологию идиопатической нестабильности детрузора); 422 aa), pI: 7.63, MW: 47206 TM: 1 [P] хромосома гена: 17p13.3, № доступа в Genbank NP_002552.; OGT (O-связанная N-ацетилглюкозамин (GlcNAc) трансфераза, субъединица трансферазы O-GlcNAc P110, O-связанная N-ацетилглюкозамин (GlcNAc) трансфераза (UDP-N-ацетилглюкозамин:полипептид-N-ацетилглюкозаминил трансфераза, 110 кДа субъединица UDP-N-ацетилглюкозамин-пептид N-ацетилглюкозаминилтрансферазы, UDP-N-ацетилглюкозамин:полипептид-N ацетилглюкозаминил трансфераза, уридиндифосфо-N-ацетилглюкозамин:полипептид бета-N-ацетилглюкозаминил трансфераза, субъединица трансферазы O-GlcNAc P110, EC 2.4.1.255, 110 кДа субъединица O-связанной N-ацетилглюкозамин трансферазы, EC 2.4.1, HRNT1, EC 2.4.1.186, O-GLCNAC; GenBank: AAH38180.1); OA1 (QTL 1 остеоартрита, OASD; GenBank: CAA88742.1); NY-ESO-1/LAGE-2 (раково-тестикулярный антиген 1B, CTAG1B, NY-ESO-1, LAGE-2, ESO1, CTAG1, CTAG, LAGE2B, раково-тестикулярный антиген 1, аутоиммуногенный раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, раковый антиген 3, раково-тестикулярный антиген 6.1, Нью-йоркская плоскоклеточная карцинома пищевода 1, L представитель семейства антигенов 2, LAGE2, CT6.1, LAGE2A; GenBank: AAI30365.1); NY-BR-1 (ANKRD30A, домен с анкириновыми повторами 30A, антиген рака молочной железы NY-BR-1, типированный антисывороткой антиген рака молочной железы NY-BR-1, белок, содержащий домен с анкириновыми повторами 30A; стандартная последовательность NCBI: NP_443723.2); N-ras (NRAS, гомолог вирусного антигена нейробластомы RAS Viral (V-Ras), NRAS1, трансформирующий белок N-Ras, GTPase NRas, ALPS4, часть 4 белка N-Ras, NS6, гомолог онкогена, HRAS1; GenBank: AAH05219.1); NFYC (ядерный транскрипционный фактор Y, гамма, HAP5, HSM, субъединица C ядерного транскрипционного фактора Y, трансактиватор HSM-1/2, субъединица C связывающего фактора CCAAT, NF-YC, субъединица гамма транскрипционного связывающего фактора CCAAT, субъединица C ДНК-связывающего белка CAAT бокса, большая субъединица 2A гистонового транскрипционного фактора H1, CBFC, субъединица гамма ядерного транскрипционного фактора Y, CBF-C, трансактиватор HSM-1, H1TF2A, транскрипционный фактор NF-Y, субъединица C; neo-PAP (PAPOLG, поли(A) полимераза гамма, Neo-поли(A) полимераза, ядерная поли(A) полимераза гамма, полинуклеотид-аденилилтрансфераза гамма, SRP РНК 3' аденилирующий фермент/Pap2, PAP-гамма, Neo-PAP, SRP RNA 3'-аденилирующий фермент, PAP2, EC 2.7.7.19, PAPG; стандартная последовательность NCBI: NP_075045.2); NCA (CEACAM6, № доступа в Genbank M1872); Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия), представитель 2, натрий-зависимый переносчик фосфата 3b типа II, № доступа в Genbank NM_00642); миозин класса I; MUM-3; MUM-2 (TRAPPC1, комплекс белок-частицы направленной миграции 1, BET5, гомолог BET5, MUM2, мутированная убиквитарная меланома 2, белок множественной меланомы 2, субъединица 1 комплекса белок-частицы направленной миграции; MUM-1f; муцин (MUC1, муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью, PEMT, PUM, CA 15-3, MCKD1, ADMCKD, медуллярная кистозная нефропатия 1 (аутосомно-доминантная), ADMCKD1, муцин 1, трансмембранный, CD227, ассоциированный с карциномой молочной железы антиген DF3, MAM6, раковый антиген 15-3, MCD, ассоциированный с карциномой муцин, MCKD, Кребс фон ден Люнген-6, MUC-1/SEC, арахис-реактивный муцин мочи, MUC1/ZD, опухоль-ассоциированный эпителиальный мембранный антиген, антиген DF3, опухоль-ассоциированный муцин, эписилиан, EMA, антиген H23, H23AG, муцин-1, KL-6, опухоль-ассоциированный эпителиальный муцин, MUC-1, эписилиан, PEM, антиген CD227; UniProtKB/Swiss-Prot: P15941.3); MUC5AC (муцин 5AC, олигомерный слизистый/гель-образующий, трахеобронхиальный муцин MUC5, TBM, муцин 5, подтипы A и C, трахеобронхиальный/желудочный, leB, желудочный муцин, муцин 5AC, олигомерный слизистый/гель-образующий псевдоген, антиген группы крови Льюис B, LeB, основной гликопротеин дыхательных путей, MUC-5AC, подтип AC муцина-5, трахеобронхиальный; MUC1 (муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью, PEMT, PUM, CA 15-3, MCKD1, ADMCKD, медуллярная кистозная нефропатия 1 (аутосомно-доминантная), ADMCKD1, муцин 1, трансмембранный, CD227, ассоциированный с карциномой молочной железы антиген DF3, MAM6, раковый антиген 15-3, MCD, ассоциированный с карциномой муцин, MCKD, Кребс фон ден Люнген-6, MUC-1/SEC, peanut-реактивный муцин мочи, MUC1/ZD, опухоль-ассоциированный эпителиальный мембранный антиген, антиген DF3, опухоль-ассоциированный муцин, эписилиан, EMA, антиген h23, H23AG, муцин-1, KL-6, опухоль-ассоциированный эпителиальный муцин, MUC-1, эписилиан, PEM, антиген CD227; MSG783 (RNF124, гипотетический белок FLJ20315, № доступа в Genbank NM_01776; MRP4 -изоформа 3 белка множественной лекарственной резистентности 4, MOAT-B; MOATB [Homo sapiens]; стандартная последовательность NCBI: NP_001288758.1; MPF (MPF, MSLN, SMR, фактор активации мегакариоцитов, мезотелин, № доступа в Genbank NM_00582; MMP-7 (MMP7, матрилизин, MPSL1, матрин, матричная металлопротеиназа 7 (матрилизин, маточный), маточный матрилизин, матричная металлопротеиназа-7, EC 3.4.24.23, протеаза Pump-1, матрин, маточная металлопротеиназа, PUMP1, MMP-7, EC 3.4.24, PUMP-1; GenBank: AAC37543.1); MMP-2 (MMP2, матричная металлопротеи-

наза 2 (желатиназа А, 72 кДа желатиназа, 72 кДа коллагеназа типа IV), MONA, CLG4A, матричная металлопротеиназа 2 (желатиназа А, 72 кД желатиназа, 72 кД коллагеназа типа IV), CLG4, 72 кДа желатиназа, 72 кДа коллагеназа типа IV), матричная металлопротеиназа-2, MMP-II, 72 кД желатиназа, коллагеназа типа IV-A, MMP-2, матричная металлопротеиназа-II, TBE-1, желатиназа нейтрофилов, EC 3.4.24.24, EC 3.4.24; GenBank: AAH02576.1) и мелое (Meloe).

Например, в некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывает CD20, содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 557-560 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 561-564 соответственно. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывает FcRH5, содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 565-568 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 569-572 соответственно. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывает HER2, содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 549-552 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 553-556 соответственно. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывает HER2, содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 597-600 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 601-604 соответственно. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или

шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывает HER2 содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 605-608 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 609-612 соответственно. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывает LYPD1, содержит по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей тяжелой цепи FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 573-576 соответственно, и/или по меньшей мере одну (например, 1, 2, 3 или 4) из каркасных областей легкой цепи FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4, содержащих последовательности SEQ ID NO: 577-580 соответственно. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, такое как 40G5c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно

(a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную после-

довательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную после-

довательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%

идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содер-

жать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или

шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, такое как 38E4v3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или

(c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, такое как 38E4v4, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную после-

довательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержа-

щий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может,

например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177;

(d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, такое как 38E4v5, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%

идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL со-

гласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159;

(d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную после-

довательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1,

содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% иден-

тичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, кото-

рый связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, такое как 38E4v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную после-

довательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, такое как 38E4c, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность

SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную после-

довательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содер-

жать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре,

пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL со-

гласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1v1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последова-

тельностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную после-

довательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, такое как UCHT1vM1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержа-

щий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b). В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, такое как SP34v52, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96,

97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, такое как 41D9a, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165;

(d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело, 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, такое как 13A3.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей

мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, такое как 30A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В

некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, ко-

торый связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последова-

тельностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (с) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, такое как 30A1.v2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последова-

тельностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, такое как h21A9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%

идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, такое как 21B2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, кото-

рый связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может,

например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, такое как 125A1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последова-

тельностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, такое как 72H6, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, такое как 19B1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который свя-

зывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, кото-

рый связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, такое как 71H7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержа-

щий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, такое как 14C7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%

идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, такое как 127B3, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содер-

жать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% иден тичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114, такое как 18F12, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последова-

тельностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, такое как 27H5-1, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержа-

щий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или

шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, такое как 39B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, ко-

торый связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132, такое как 40D2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и

(f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно

(a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 631; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 632; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 633; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 634; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 635; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, такое как 43H8, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90%

идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, такое как 79B7, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содер-

жать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или

шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по

меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144, такое как 95A2, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или

(c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может

содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, такое как 118G9, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В другом случае анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD20. Второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, например, таких, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900). В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с CD20, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 266; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 267; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b), например, такие, которые содержит анти-CD20 антитело 2H7.v16 (описанное в патенте США № 7799900).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с FcRH5. Второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, например, таких, которые содержит анти-FcRH5 антитело 1G7. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с FcRH5, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 268; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 269; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело hu4D5. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 270; (b) домен VL, содержа-

щий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 271; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 582; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 583; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 584; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 585; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 586, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 2C4. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 593; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 594; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с HER2. Второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 587; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 590; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 592, например, таких, которые содержит анти-HER2 антитело 7C2. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с HER2, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 595; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 596; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LYPD1. Второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177;

(d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, например, таких, которые содержит анти-LYPD1 антитело YWO.49.H6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с LYPD1, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 272; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 273; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6G6D.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с PMEL17.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с LY6E.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD19.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD33.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD22.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержа-

щей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79A.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с CD79B.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с EDAR.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с GFRA1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с MRP4.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с RET. Второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 614; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 615; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 616; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 617; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 618, например, таких, которые содержит анти-RET антитело 41205.v6. В некоторых случаях второй связывающий домен, который связывается с RET, может, например, содержать (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 629; (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательностей (например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей) с, или последовательность SEQ ID NO: 630; или (c) домен VH согласно (a) и домен VL согласно (b).

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из

(a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с Steap1.

В некоторых случаях анти-CD3 антитело, содержащее первый связывающий домен, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных областей (HVR), выбранных из (a) HVR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; (b) HVR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; (c) HVR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; (d) HVR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; (e) HVR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и (f) HVR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, такое как Rab17, может содержать второй связывающий домен, который связывается с TenB2.

В некоторых вариантах реализации изобретения биспецифические антитела также можно применять для локализации цитотоксических агентов в клетках, которые экспрессируют опухолевый антиген, такой как приведенный в Таблице 1 опухолевый антиген (например, CD20, FcRH5, HER2, LYPD1, LY6G6D, PMEL17, LY6E, CD19, CD33, CD22, CD79A, CD79B, EDAR, GFRA1, MRP4, RET, Steap1 или TenB2). Также биспецифические антитела можно получать в виде полноразмерных антител или фрагментов антител.

Способы получения мультиспецифических антител включают, но не ограничиваются этим, рекомбинантную коэкспрессию двух пар тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина, имеющих разные специфичности (см. Milstein and Cuello, Nature, 305:537 (1983)), WO 93/08829, и Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991)), и метод конструирования "выступ-во-впадину" (см., например, патент США № 5731168). Метод конструирования мультиспецифических антител "выступ-во-впадину" можно применять для получения первого плеча, содержащего выступ, и второго плеча, содержащего впадину, в которой возможно связывание выступа первого плеча. Выступ мультиспецифических антител согласно изобретению может являться анти-CD3 плечом в одном варианте реализации. В альтернативном варианте выступ мультиспецифических антител согласно изобретению может являться антимишень/антиген плечом в одном варианте реализации. Впадина мультиспецифических антител согласно изобретению может являться анти-CD3 плечом в одном варианте реализации. В альтернативном варианте впадина мультиспецифических антител согласно изобретению может являться анти-мишень/антиген плечом в одном варианте реализации. Мультиспецифические антитела также можно конструировать, используя метод кроссинговера иммуноглобулина (также известный как обмен Fab-доменов или формат CrossMab) (см., например, WO 2009/080253; Schaefer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108:11187-11192 (2011)). Мультиспецифические антитела также можно получать путем конструирования с использованием эффекта электростатического взаимодействия для получения Fc-гетеродимерных молекул антител (WO 2009/089004A1); перекрестного связывания двух или более антител или фрагментов (см., например, патент США № 4676980, и Brennan et al., Science, 229:81 (1985)); применения лещиновых молний для получения биспецифических антител (см., например, Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)); применения технологии "диател" для получения фрагментов биспецифических антител (см., например, Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)); применения димеров одноцепочечных Fv (sFv) (см., например, Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)) и получения триспецифических антител, как описано, например, в Tutt et al. J. Immunol. 147:60 (1991).

Сконструированные антитела с тремя или более функциональными антигенсвязывающими участками, включая "антитела-осьминоги", также включены в данный документ (см., например, US 2006/0025576 A1).

Антитела или фрагменты антител также могут включать "FAb двойного действия" или "DAF", содержащие антиген связывающий участок, который связывается с CD3, а также с другим, отличным антигеном (например, второй биологической молекулой) (см., например, US 2008/0069820).

7. Варианты антител.

В определенных вариантах реализации изобретения предусмотрены варианты аминокислотных последовательностей анти-CD3 антител согласно изобретению (например, биспецифические анти-CD3 антитела согласно изобретению, которые связываются с CD3 и второй биологической молекулой, например антигеном клеточной поверхности, например опухолевым антигеном, такие как TDB-антитела согласно изобретению или их варианты). Например, может существовать потребность в улучшении аффинности связывания и/или других биологических свойств антитела. Варианты аминокислотных последовательностей антитела можно получать путем внесения соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, удаления из и/или вставки в и/или замещения остатков в аминокислотной последовательности антитела. Для получения конечной конструкции можно проводить любые комбинации удалений, вставок и замен при условии, что конечная конструкция обладает необходимыми характеристиками, например

антигенсвязывающими.

(a) Замещающие, инсерционные и делеционные варианты.

В определенных вариантах реализации изобретения предложены варианты антител, содержащие одну или более аминокислотных замен. Представляющие интерес участки для замещающего мутагенеза включают HVR и FR. Консервативные замены приведены в табл. 2 под заголовком "Предпочтительные замены". Более существенные изменения приведены в табл. 2 под заголовком "Типовые замены" и, как дополнительно описано ниже, в отношении классов боковых цепей аминокислот. Аминокислотные замены можно вносить в представляющее интерес антитело, и проводить скрининг полученных продуктов в отношении необходимой активности, например сохранения/улучшения связывания антигена, снижения иммуногенности или улучшения АЗКЦ или КЗЦ.

Таблица 2

Типовые и предпочтительные аминокислотные замены

Исходный остаток	**Типовые замены**	**Предпочтительные замены**
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
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

Аминокислоты можно поделить на группы в соответствии с общими свойствами боковых цепей:

(1) гидрофобные: Норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) кислотные: Asp, Glu;

(4) основные: His, Lys, Arg;

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

(6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

Неконсервативные замены включают замещение представителя одного из этих классов другим классом.

Один из типов замещающих вариантов включает замещение одного или более остатков гиперва-

риабельной области родительского антитела (например, гуманизированного или человеческого антитела). В общем случае полученные в результате варианты, отобранные для дополнительного исследования, будут иметь модификации (например, улучшения) определенных биологических свойств (например, повышенную аффинность, сниженную иммуногенность) по сравнению с родительским антителом и/или будут в значительной степени сохранять определенные биологические свойства родительского антитела. Типовым замещающим вариантом является антитело с созревшей аффинностью, которое традиционно можно получить, например применяя методы созревания на основе фагового дисплея, такие как те, что описаны в данном документе. Вкратце, в один или более остатков HVR вводят мутацию, а вариантные антитела представляют на поверхности фага и проводят скрининг в отношении конкретного вида биологической активности (например, аффинности связывания).

Изменения (например, замены) можно проводить в HVR, например, для улучшения аффинности антитела. Такие изменения можно проводить в "горячих точках" HVR, т.е. остатках, кодируемых кодонами, претерпевшими мутацию высокой частоты во время процесса соматического созревания (см., например, Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)), и/или остатках, которые контактируют с антигеном, а полученные в результате вариантные VH или VL тестируют в отношении аффинности связывания. Созревание аффинности путем конструирования и повторного отбора из вторичных библиотек было описано, например, в Hoogenboom et al., in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) В некоторых вариантах реализации созревания аффинности в вариабельные области, выбранные для созревания, вносят разнообразие любым из множества способов (например, ПЦР пониженной точности, перетасовки цепей и олигонуклеотид-управляемого мутагенеза). Затем создают вторичную библиотеку. Затем проводят скрининг библиотеки для выявления вариантов антител с необходимой аффинностью. Другой способ внесения разнообразия включает HVR-направленные подходы, в которых рандомизируют несколько остатков HVR (например, 4-6 остатков за один раз). Остатки HVR, вовлеченные в связывание антигена, можно отдельно выявлять, например применяя аланин-сканирующий мутагенез или моделирование. В частности, часто мишенями являются CDR-H3 и CDR-L3.

В определенных вариантах реализации изобретения замены, вставки или удаления могут находиться в одной или более HVR до той меры, пока такие изменения существенно не снижают способность антитела связывать антиген. Например, в HVR можно проводить консервативные замены (например, консервативные замены, предложенные в данном документе), которые существенно не снижают аффинность связывания. Такие изменения могут, например, находиться за пределами контактных остатков антигена в HVR. В определенных вариантах реализации вариантных последовательностей VH и VL, предложенных выше, каждая из HVR или является не измененной, или содержит не более одной, двух или трех аминокислотных замен.

Удобный способ выявления остатков или областей антитела, которые могут быть мишенями для мутагенеза, называется "аланин-сканирующим мутагенезом", описанным Cunningham and Wells (1989), Science, 244:1081-1085. В этом способе выявляют остаток или группу остатков-мишеней (например, заряженных остатков, таких как arg, asp, his, lys и glu) и заменяют нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (например, аланином или полиаланином), чтобы определить, оказывает ли это влияние на взаимодействие антитела с антигеном. В аминокислотные локации, демонстрирующие функциональную чувствительность к исходным заменам, можно вносить дополнительные замены. В альтернативном или дополнительном варианте используют кристаллическую структуру комплекса антиген-антитело для выявления точек контакта между антителом и антигеном. Такие контактные остатки и соседние остатки могут становиться мишенями или удаляться как кандидаты на замену. Можно проводить скрининг вариантов, чтобы определить, имеют ли они необходимые свойства.

Аминокислотные вставки включают амино- и/или карбокси-концевые слияния с диапазоном длины от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки одного или нескольких аминокислотных остатков внутри последовательности. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым остатком метионила. Другие инсерционные варианты молекулы антитела включают слияние N- или C-конца антитела с ферментом (например, для ADEPT) или полипептидом, который повышает сывороточное время полужизни антитела.

(b) Гликозилированные варианты.

В определенных вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитела согласно изобретению (например, биспецифические анти-CD3 антитела согласно изобретению, которые связываются с CD3 и второй биологической молекулой, например, антигеном клеточной поверхности, например, опухолевым антигеном, такие как TDB-антитела согласно изобретению или их варианты) можно изменять для повышения или снижения степени гликозилирования антитела. Добавление или удаление участков гликозилирования в анти-CD3 антитело согласно изобретению традиционно можно осуществлять путем изменения аминокислотной последовательности так, чтобы создать или удалить один или более участков гликозилирования.

Если антитело содержит Fc-область, можно изменять присоединенный к ней углевод. Нативные антитела, вырабатываемые клетками млекопитающих, как правило, содержат разветвленный, 2-антенарный олигосахарид, который в общем случае присоединен посредством N-связи к Asn297 домена CH2

Fc-области. См., например, Wright et al., TIBTECH 15:26-32 (1997). Олигосахарид может содержать различные углеводы, например маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу и сиаловую кислоту, а также фукозу, присоединенную к GlcNAc в "стебле" 2-антенарной структуры олигосахарида. В некоторых вариантах реализации изобретения можно проводить модификации олигосахарида в антителе согласно изобретению с целью создания вариантов антител с определенными улучшенными свойствами.

В одном варианте реализации изобретения предложены варианты анти-CD3 антитела, имеющие углеводную структуру, в которой отсутствует фукоза, присоединенная (прямым или непрямым образом) к Fc-области. Например, количество фукозы в таком антителе может составлять от 1 до 80%, от 1 до 65%, от 5 до 65% или от 20 до 40%. Количество фукозы определяют, рассчитывая среднее количество фукозы в сахарной цепи Asn297 относительно общего количества гликоструктур, присоединенных к Asn 297 (например, комплексных, гибридных или содержащих большое количество маннозы структур), согласно данным масс-спектрометрии MALDI-TOF, как описано, например, в WO 2008/077546. Asn297 относится к остатку аспарагина, расположенному в позиции 297 в Fc-области (согласно нумерации EU остатков Fc-области); при этом Asn297 также может быть расположен примерно на ± 3 аминокислоты выше или ниже позиции 297, т.е. между позициями 294 и 300, вследствие незначительных вариаций последовательностей в антителах. Такие фукозилированные варианты могут обладать улучшенной функцией АЗКЦ. См., например, публикации патентов США № US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Примеры публикаций, имеющих отношение к "дефукозилированным" или "фукозодефицитным" вариантам антител, включают: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO 2005/053742; WO 2002/031140; Okazaki et al., J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87:614 (2004). Примеры линий клеток, способных вырабатывать дефукозилированные антитела, включают клетки CHO Lec13 с дефицитом фукозилирования белка (Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); заявка на патент США № US 2003/0157108 A1, Presta, L.; и WO 2004/056312 A1, Adams et al., в частности, в примере 11) и линии клеток с генным нокаутом, такие как клетки CHO с нокаутом гена альфа-1,6-фукозилтрансферазы, FUT8 (см., например, Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87:614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); и WO 2003/085107).

Дополнительно предложены анти-CD3 с разделенными пополам олигосахаридами, например, в которых 2-антенарный олигосахарид, присоединенный к Fc-области антитела, разделен GlcNAc. Такие варианты антител могут обладать сниженным уровнем фукозилирования и/или улучшенной функцией АЗКЦ. Примеры таких вариантов антител описаны, например, в WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); патенте США № 6602684 (Umana et al.) и US 2005/0123546 (Umana et al.). Также предложены варианты антител по меньшей мере с одним остатком галактозы в олигосахариде, присоединенном к Fc-области. Такие варианты антител могут обладать улучшенной функцией КЗЦ. Такие варианты антител описаны, например, в WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); и WO 1999/22764 (Raju, S.).

(c) Варианты Fc-области.

В определенных вариантах реализации изобретения можно вносить одну или более аминокислотных модификаций в Fc-область анти-CD3 антитела согласно изобретению (например, биспецифического анти-CD3 антитела согласно изобретению, которое связывается с CD3 и второй биологической молекулой, например антигеном клеточной поверхности, например опухолевым антигеном, такое как TDB-антитело согласно изобретению или его вариант), получая, таким образом, вариант Fc-области (см. например, US 2012/0251531). Вариант Fc-области может содержать последовательность человеческой Fc-области (например, человеческой Fc-области IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4), содержащую аминокислотную модификацию (например, замену) в одной или более аминокислотных позициях.

В определенных вариантах реализации изобретения в изобретении предусмотрен вариант анти-CD3 антитела, который обладает некоторыми, но не всеми эффекторными функциями, которые делают его подходящим кандидатом для применений, в которых является важным время полужизни антитела in vivo, а некоторые эффекторные функции (такие как комплемент-зависимая и АЗКЦ) не являются необходимыми или являются вредными. Можно проводить анализ in vitro и/или in vivo цитотоксичности, чтобы подтвердить снижение/истощение активности КЗЦ и АЗКЦ. Например, можно проводить анализ связывания Fc-рецептора (FcR), чтобы гарантировать, что у антитела отсутствует FcγR-связывающая (и, следовательно, вероятно отсутствует активность АЗКЦ), но сохраняется FcRn-связывающая способность. Первичные клетки для опосредования АЗКЦ - NK-клетки - экспрессируют только FcγRIII, в то время как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Информация по экспрессии FcR в гемопоэтических клетках обобщена в табл. 3 на странице 464 в Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991). Неограничивающие примеры методов in vitro анализа для оценки активности АЗКЦ представляющей интерес молекулы описаны в патенте США № 5500362 (см., например, Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)) и Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985); 5821337 (см. Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)). В альтернативном варианте можно

применять методы нерадиоактивного анализа (см., например, метод нерадиоактивного анализа цитотоксичности ACTI™ для проточной цитометрии (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA) и метод нерадиоактивного анализа цитотоксичности CytoTox 96® (Promega, Madison, WI). Применяемые в таких методах анализа эффекторные клетки включают мононуклеарные клетки периферической крови (ПКМК) и естественные клетки-киллеры (NK). В альтернативном или дополнительном варианте активность АЗКЦ представляющей интерес молекулы можно оценить in vivo, например, на животной модели, как раскрыто в Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998). Также можно проводить анализ связывания C1q, чтобы подтвердить, что антитело не способно связывать C1q и, следовательно, у него отсутствует активность КЗЦ. Смотрите, например, ИФА для связывания C1q и C3c в WO 2006/029879 и WO 2005/100402. Чтобы оценить активацию комплемента, можно провести анализ КЗЦ (см., например, Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood. 101:1045-1052 (2003); и Cragg, M.S. and M.J. Glennie Blood. 103:2738-2743 (2004)). Также можно проводить определение связывания и in vivo выведения/времени полужизни FcRn известными в данной области техники способами (см., например, Petkova, SB. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)).

Антитела со сниженной эффекторной функцией включают те, которые содержат замены одного или более остатков Fc-области 238, 265, 269, 270,297, 327 и 329 (патенты США № 6737056 и 8219149). Такие Fc-мутанты включают Fc-мутантов с заменами в двух или более аминокислотных позициях 265, 269, 270, 297 и 327, включая так называемого Fc-мутанта "DANA" с заменой остатков 265 и 297 на аланин (патент США № 7332581 и 8219149).

В определенных вариантах реализации изобретения пролин в позиции 329 человеческой Fc-области дикого типа в антителе заменен глицином или аргинином или аминокислотным остатком, достаточно крупным, чтобы разрушить "сэндвич" пролина в области раздела Fc/Fc-гамма-рецептор, который образуется между пролином 329 из Fc и остатками триптофана Trp 87 и Trp 110 из FcgRIII (Sondermann et al.: Nature, 406, 267-273 (20 Jul. 2000)). В определенных вариантах реализации изобретения антитело содержит по меньшей мере одну дополнительную аминокислотную замену. В одном варианте реализации изобретения дополнительная аминокислотная замена представляет собой S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D или P331S, а в другом варианте реализации изобретения по меньшей мере одна дополнительная аминокислотная замена представляет собой L234A и L235A Fc-области человеческого IgG1 или S228P и L235E Fc-области человеческого IgG4 (см., например, US 2012/0251531), и в другом варианте реализации изобретения по меньшей мере одна дополнительная аминокислотная замена представляет собой L234A и L235A и P329G Fc-области человеческого IgG1.

Описаны некоторые варианты антител с улучшенным или ослабленным связыванием с FcRs. (См., например, патент США № 6737056; WO 2004/056312 и Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001)).

В определенных вариантах реализации изобретения вариант антитела содержит Fc-область с одной или более аминокислотными заменами, которые улучшают АЗКЦ, например, заменами в позициях 298, 333 и/или 334 Fc-области (нумерация остатков EU).

В некоторых вариантах реализации изобретения в Fc-область вносят изменения, которые приводят к изменению (т.е. улучшению или ослаблению) связывания C1q и/или комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ), например, как описано в патенте США № 6194551, WO 99/51642 и Idusogie et al., J. Immunol. 164:4178-4184 (2000).

Антитела с повышенным временем полужизни и улучшенным связыванием с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), который отвечает за перенос материнских IgG в эмбрион (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) и Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)), описаны в US 2005/0014934 A1 (Hinton et al.). Эти антитела содержат Fc-область с одной или более заменами в ней, которые улучшают связывание Fc-области с FcRn. Такие Fc-варианты включают варианты с заменами в одном или более остатках Fc-области: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 или 434, например, заменой остатка Fc-области 434 (патент США № 7371826).

Также см. Duncan & Winter, Nature, 322:738-40 (1988); патенты США № 5648260; 5624821 и WO 94/29351 в отношении других примеров вариантов Fc-области.

В некоторых аспектах анти-CD3 антитело (например, биспецифическое анти-CD3 антитело) содержит Fc-область, содержащую мутацию N297G. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитело, содержащее мутацию N297G, содержит анти-CD3 плечо, содержащее первый связывающий домен, содержащий следующие шесть HVR: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; (d) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; (e) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и (f) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; и анти-CD20 плечо, содержащее второй связывающий домен, содержащий следующие шесть HVR: (a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; (d) HVR-L1, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и (f) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162.

В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитело, содержащее мутацию N297G, содержит анти-CD3 плечо, содержащее первый связывающий домен, содержащий (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, и анти-CD20 плечо, содержащее второй связывающий домен, содержащий (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267.

В некоторых вариантах реализации изобретения, анти-CD3 антитело, содержащее мутацию N297G, содержит один или более константных доменов тяжелой цепи, при этом один или более константных доменов тяжелой цепи выбраны из первого домена CH1 ($CH1_1$), первого домена CH2 ($CH2_1$), первого домена CH3 ($CH3_1$), второго домена CH1 ($CH1_2$), второго домена CH2 ($CH2_2$) и второго домена CH3 ($CH3_2$). В некоторых случаях по меньшей мере один из одного или более константных доменов тяжелой цепи сопряжен с константным доменом другой тяжелой цепи. В некоторых случаях каждый из доменов $CH3_1$ и $CH3_2$ содержит выступ или впадину, и при этом выступ или впадина в домене $CH3_1$ совместимы соответственно с впадиной или выступом в домене $CH3_2$. В некоторых случаях домены $CH3_1$ и $CH3_2$ стыкуются на поверхности раздела между указанными выступом и впадиной. В некоторых случаях каждый из доменов $CH2_1$ и $CH2_2$ содержит выступ или впадину, и при этом выступ или впадина в домене $CH2_1$ совместимы, соответственно, с впадиной или выступом в домене $CH2_2$. В других случаях домены $CH2_1$ и $CH2_2$ стыкуются на поверхности раздела между указанными выступом и впадиной. В некоторых случаях анти-CD3 антитело является антителом IgG1.

В других вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитело, содержащее мутацию N297G, содержит анти-CD3 плечо, содержащее первый связывающий домен, содержащий (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, и анти-CD20 плечо, содержащее второй связывающий домен, содержащий (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267, при этом (a) анти-CD3 плечо содержит мутации замещения T366S, L368A, Y407V и N297G, а (b) анти-CD20 плечо содержит мутации замещения T366W и N297G.

(d) Цистеин-сконструированные варианты антител.

В определенных вариантах реализации изобретения может существовать потребность в создании цистеин-сконструированных антител, например "thioMAbs", в которых один или более остатков антитела заменены остатками цистеина. В конкретных вариантах реализации изобретения замещенные остатки находятся в доступных участках антитела. Вследствие замещения этих остатков цистеином происходит размещение реактивных тиоловых групп в доступных участках антитела, что можно использовать для конъюгации антитела с другими компонентами, такими как лекарственные компоненты или линкерно-лекарственные компоненты, для создания иммуноконъюгата, как дополнительно описано в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения какой-либо один или более из следующих остатков можно замещать цистеином: V205 (нумерация Кабата) легкой цепи; A118 (нумерация EU) тяжелой цепи и S400 (нумерация EU) Fc-области тяжелой цепи. Цистеин-сконструированные антитела можно получать так, как описано, например, в патенте США № 7521541.

(e). Производные антител.

В определенных вариантах реализации изобретения предложенное в данном документе анти-CD3 антитело согласно изобретению (например, биспецифическое анти-CD3 антитело согласно изобретению, которое связывается с CD3 и второй биологической молекулой, например, антигеном клеточной поверхности, например, опухолевым антигеном, такое как TDB-антитело согласно изобретению или его вариант) можно дополнительно модифицировать так, чтобы оно содержало дополнительные небелковые компоненты, которые являются известными в данной области техники и легко доступными. Компоненты, подходящие для дериватизации антитела, включают, но не ограничиваются этим, водорастворимые полимеры. Неограничивающие примеры водорастворимых полимеров включают, но не ограничиваются этим, полиэтиленгликоль (ПЭГ), сополимеры этиленгликоль/пропиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поли-1,3-диоксолан, поли-1,3,6-триоксан, сополимер этилен/малеиновый ангидрид, полиаминоациды (гомополимеры или случайные сополимеры) и декстран или поли(п-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры пропиленгликоля, сополимеры полипропиленоксид/этиленоксид, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерол), поливиниловый спирт и их смеси. Пропиональдегид полиэтиленгликоля может иметь преимущество при производстве вследствие его стабильности в воде. Полимер может иметь любую молекулярную массу и быть разветвленным или неразветвленным. Число полимеров, присоединенных к антителу, может варьироваться, а в случае присоединения более одного полимера, это могут быть одинаковые или разные молекулы. В общем случае число и/или тип полимеров, применяемых для дериватизации, можно определить на основании факторов, включая, но не ограничиваясь этим, конкретные свойства или функции антитела, которые необходимо улучшить, будет ли производное антитела применяться в терапии в опреде-

ленных условиях и т.д.

В другом варианте реализации изобретения предложены конъюгаты антитела и небелкового компонента, которые можно избирательно нагревать путем облучения. В одном варианте реализации изобретения небелковый компонент является углеродной нанотрубкой (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102:11600-11605 (2005)). Излучение может иметь любую длину волны и включает, но не ограничивается этим, длины волн, которые не наносят вред обычным клеткам, но которые нагревают небелковый компонент до температуры, при которой клетки, расположенные близко к антитело-небелковому компоненту, погибают.

B. Рекомбинантные способы и композиции.

Анти-CD3 антитела согласно изобретению (например, биспецифические анти-CD3 антитела согласно изобретению, которые связываются с CD3 и второй биологической молекулой, например, антигеном клеточной поверхности, например, опухолевым антигеном, такие как TDB-антитела согласно изобретению или их варианты) можно получать, используя рекомбинантные способы и композиции, например, как описано в патенте США № 4816567. В одном варианте реализации изобретения предложена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая описанное в данном документе анти-CD3 антитело. Такая нуклеиновая кислота может кодировать аминокислотную последовательность, содержащую VL, и/или аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела (например, легкую и/или тяжелую цепи антитела). В дополнительном варианте реализации изобретения предложен один или более векторов (например, экспрессионных векторов), содержащих такую нуклеиновую кислоту. В дополнительном варианте реализации изобретения предложена клетка-хозяин, содержащая такую нуклеиновую кислоту. В одном таком варианте реализации изобретения клетка-хозяин содержит (например, была трансформирована при помощи) (1) вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VL антитела, и аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела, или (2) первый вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VL антитела, и второй вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела. В одном варианте реализации изобретения клетка-хозяин является эукариотической клеткой, например клеткой яичника китайского хомяка (CHO) или лимфоидной клеткой (например, клеткой YO, NSO, Sp20). В одном варианте реализации изобретения предложен способ получения анти-CD3 антитела, включающий культивирование клетки-хозяина, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, как предложено выше, в условиях, подходящих для экспрессии антитела, и, необязательно, выделение антитела из клетки-хозяина (или культуральной среды, содержащей клетки-хозяев).

Для рекомбинантного получения анти-CD3 антитела нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, например, как описано выше, выделяют и вставляют в один или более векторов для дальнейшего клонирования и/или экспрессии в клетке-хозяине. Такую нуклеиновую кислоту легко можно выделить и секвенировать, применяя традиционные процедуры (например, используя олигонуклеотидные зонды, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи антитела).

Клетки-хозяева, подходящие для клонирования и экспрессии кодирующих антитело векторов, включают описанные в данном документе прокариотические и эукариотические клетки. Например, антитела можно получать в бактериях, в частности, когда нет необходимости в гликозилировании и Fc-эффекторной функции. Информацию по экспрессии фрагментов и полипептидов антител в бактериях см., например, в патентах США № 5648237, 5789199 и 5840523 (также см. Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), p. 245-254, в которой описана экспрессия антител в E. coli) После экспрессии антитело можно выделять из бактериальной клеточной суспензии в растворимой фракции и дополнительно очищать.

Кроме прокариотов, подходящими хозяевами для клонирования и экспрессии кодирующих антитело векторов являются эукариотические микробы, такие как нитевидные грибы или дрожжи, включая грибковые и дрожжевые штаммы с "гуманизированными" путями гликозилирования, что приводит к получению антитела с частично или полностью человеческим профилем гликозилирования. См. Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), и Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006).

Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированного антитела также получают из многоклеточных организмов (беспозвоночных и позвоночных). Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Было выявлено множество бакуловирусных штаммов, которые можно применять в сочетании с клетками насекомых, в частности для трансфекции клеток Spodoptera frugiperda.

Растительные культуры клеток также применяли в качестве хозяев. См., например, патенты США № 5959177, 6040498, 6420548, 7125978 и 6417429 (описывающие технологию PLANTIBODIES™ для получения антител в трансгенных растениях).

Клетки позвоночных также можно применять в качестве хозяев. Например, можно применять клеточные линии млекопитающих, которые были адаптированы для роста в суспензии. Другими примерами подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих являются линия почек обезьяны CV1, трансформированная SV40 (C0S-7); линия почек эмбриона человека (клетки 293 или 293, описанные, например, в Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); клетки почек новорожденного хомяка (BHK); клетки Сертоли

мыши (клетки TM4, описанные, например, в Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); клетки почек обезьяны (CV1); клетки почек африканской зеленой мартышки (VERO-76); клетки карциномы шейки матки человека (HELA); клетки почек собачьих (MDCK); клетки печени серой крысы (BRL 3A); клетки легких человека (W138); клетки печени человека (Hep G2); опухоль молочной железы мышей (MMT 060562); клетки TRI, описанные, например, в Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982); клетки MRC 5; и клетки FS4. Другие подходящие линии клеток-хозяев млекопитающих включают клетки яичника китайского хомяка (CHO), включая клетки DHFR" CHO (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); и клеточные линии миеломы, такие как Y0, NS0 и Sp2/0. Обзор некоторых линий клеток-хозяев млекопитающих, подходящих для получения антител, см., например, в Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), p. 255-268 (2003).

C. Методы анализа.

Для предложенных в данном документе анти-CD3 антител согласно изобретению (например, биспецифических анти-CD3 антител согласно изобретению, которые связываются с CD3 и второй биологической молекулой, например антигеном клеточной поверхности, например опухолевым антигеном, таких как TDB-антитела согласно изобретению или их варианты) можно проводить выявление, скрининг или определение характеристик их физических/химических свойств и/или видов биологической активности различными известными в данной области техники методами анализа.

1. Методы анализа связывания и другие методы анализа.

В одном аспекте анти-CD3 антитело согласно изобретению исследуют в отношении его антигенсвязывающей активности известными способами, такими как ИФА, вестерн-блоттинг и т.д.

В другом аспекте можно использовать методы конкурентного анализа для выявления антитела, которое конкурирует с анти-CD3 антителом согласно изобретению за связывание с CD3.

В типовом конкурентном анализе иммобилизованный CD3 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, которое связывается с CD3, и второе немеченое антитело, которое исследуют в отношении его способности конкурировать с первым антителом за связывание с CD3. Второе антитело может находиться в гибридомном супернатанте. В качестве контроля иммобилизованный CD3 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, но не содержащем второе немеченое антитело. После инкубации в условиях, допускающих связывание первого антитела с CD3, удаляют излишек несвязанного антитела и измеряют количество метки, связанной с иммобилизованным CD3. Если количество метки, связанной с иммобилизованным CD3, существенно снижено в исследуемом образце по сравнению с контрольным образцом, это указывает на то, что второе антитело конкурирует с первым антителом за связывание с CD3. Смотрите, например, Harlow and Lane (1988), Antibodies: A Laboratory Manual. Ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

2. Методы анализа активности.

В одном аспекте предложены методы анализа для выявления анти-CD3 антител, обладающих биологической активностью. Биологическая активность может включать, например, связывание с CD3 (например, CD3 на поверхности T-клетки) или фрагментом его пептида in vivo, in vitro или ex vivo. В случае мультиспецифического (например, биспецифического) анти-CD3 антитела согласно изобретению (например, TDB-антитела, содержащего одно анти-CD3 плечо и одно плечо, которое распознает вторую биологическую молекулу, например антиген клеточной поверхности, например опухолевый антиген) биологическая активность также может включать, например, активацию эффекторных клеток (например, активацию T-клеток (например, T-клеток $CD8^+$ и/или $CD4^+$)), увеличение популяции эффекторных клеток (т.е. увеличение количества T-клеток), уменьшение популяции клеток-мишеней (т.е. снижение популяции клеток, экспрессирующих на своей поверхности вторую биологическую молекулу) и/или целевое уничтожение клеток. Предложены антитела, обладающие такой биологической активностью in vivo и/или in vitro. В определенных вариантах реализации изобретения антитело согласно изобретению исследуют в отношении такой биологической активности, как подробно описано ниже в примерах.

В некоторых вариантах реализации изобретения активность включает способность обеспечивать уничтожение B-клеток и/или активацию цитотоксических T-клеток. В определенных вариантах реализации изобретения нацеленное на B-клетки анти-CD3 антитело согласно изобретению (такое как-CD20 TDB) исследуют в отношении такого уничтожения B-клеток и/или активации цитотоксического эффекта биологической активности T-клеток любыми способами, описанными в данном документе, в частности, в примерах. В некоторых вариантах реализации любого из этих методов анализа активности МКПК можно выделять из цельной крови здорового донора методом фиколл-сепарации. В частности, человеческую кровь можно набирать в гепаринизированные шприцы и выделять МКПК при помощи Leucosep и Ficoll Paque Plus. В случае необходимости сепарацию T-клеток $CD4^+$ и T-клеток $CD8^+$ можно осуществлять при помощи наборов Miltenyi в соответствии с инструкциями производителя.

Кроме того, клетки можно промыть в среде RPMI, содержащей 10% ФБС, дополненной GlutaMax, пенициллином и стрептомицином, и добавить ~0,2 миллиона суспендированных клеток в 96-луночный планшет с U-образным дном. Клетки можно культивировать в RPMI1640, дополненной 10% ФБС, при 37°C в увлажненном стандартном инкубаторе для культивирования клеток. В случае анализа уничтожения клеток BJAB 20000 клеток BJAB можно инкубировать с эффекторными клетками, человеческими

МКПК (huPBMC) или очищенными Т-клетками, в указанном соотношении для каждого анализа, в присутствии различных концентраций TDB-антител в течение 24 ч. В случае анализа уничтожения эндогенных В-клеток 200000 человеческих МКПК можно инкубировать с различными концентрациями TDB-антител в течение 24 ч.

После культивирования клетки можно промывать буфером FACS (0,5% БСА, 0,05% азида Na в PBS). Затем клетки можно окрашивать в буфере FACS, промывать буфером FACS и суспендировать в 100 мкл буфера FACS, содержащем 1 мкг/мл пропидиум йодида. Данные можно получать при помощи проточного цитометра FACSCalibur и анализировать при помощи FlowJo. Живые В-клетки могут быть выделены как В-клетки PI-CD19^{+} или PI-CD20^{+} методом FACS, а абсолютное количество клеток можно получить при помощи гранул FITC, добавленных в реакционную смесь в качестве внутреннего контроля счета. Процент (%) уничтожения клеток можно рассчитать на основании необработанных TDB контрольных образцов. Активированные Т-клетки можно выявлять по поверхностной экспрессии CD69 и CD25, используя анти-CD69-FITC и анти-CD25-PE.

D. Иммуноконъюгаты.

Также в изобретении предложены иммуноконъюгаты, содержащие анти-CD3 антитело, конъюгированное с одним или более цитотоксическими агентами, такими как химиотерапевтические агенты или лекарственные препараты, агенты, ингибирующие рост, токсины (например, белковые токсины, ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения или их фрагменты) или радиоактивные изотопы.

В одном варианте реализации изобретения иммуноконъюгат представляет собой конъюгат антитело-лекарственный препарат (ADC), в котором антитело конъюгировано с одним или более лекарственными препаратами, включая, но не ограничиваясь этим, майтанзиноид (см. патенты США № 5208020, 5416064 и европейский патент EP 0 425 235 B1); ауристатин, такой как лекарственные препараты монометилауристатина DE и DF (MMAE и MMAF) (см. патенты США № 5635483 и 5780588 и 7498298); доластатин; калихеамицин или его производные (см. патенты США № 5712374, 5714586, 5739116, 5767285, 5770701, 5770710, 5773001 и 5877296; Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993) и Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)); антрациклин, такой как дауномицин или доксорубицин (см. Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters, 16:358-362 (2006); Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002); и патент США № 6630579); метотрексат; виндезин; таксан, такой как доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел, тезетаксел и ортатаксел; трихотецин; и CC1065.

В другом варианте реализации изобретения иммуноконъюгат содержит описанное в данном документе анти-CD3 антитело, конъюгированное с ферментативно активным токсином или его фрагментом, включая, но не ограничиваясь этим, цепь дифтерии A, несвязывающие активные фрагменты токсина дифтерии, цепь экзотоксина A (от Pseudomonas aeruginosa), цепь рицина A, цепь абрина A, цепь модессина A, альфа-сарцин, белки Aleurites fordii, диантиновые белки, белки Phytolaca americana (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор момордики харантской, курцин, кротин, ингибитор sapaonaria officinalis, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трикотецены.В другом варианте реализации изобретения иммуноконъюгат содержит описанное в данном документе анти-CD3 антитело, конъюгированное с радиоактивным атомом для образования радиоконъюгата. Многочисленные радиоактивные изотопы доступны для получения радиоконъюгатов. Их примеры включают ^{211}At, ^{131}I, ^{125}I, ^{90}Y, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{153}Sm, ^{212}Bi, ^{32}P, ^{212}Pb и радиоактивные изотопы Lu. Если радиоконъюгат применяют для выявления, он может содержать радиоактивный атом для сцинтиграфических исследований, например ^{99m}tc или ^{12} I ^{3}, или спиновую метку для визуализации методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (также известного как магнитно-резонансная визуализация, mri), такую как, опять, йод-123, йод-131, индий-III, фтор-19, углерод-13, азот-15, кислород-17, гадолиний, марганец или железо.

Конъюгаты антитела и цитотоксического агента можно получать при помощи множества агентов, связывающих бифункциональные белки, таких как N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат (SPDP), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC), иминотиолан (IT), бифункциональные производные имидоэфиров (такие как диметиладипимидат HCl), активные сложные эфиры (такие, как дисукцинимидилсуберат), альдегиды (такие, как глутаральдегид), бис-азидо соединения (такие, как бис-(β-азидобензоил)гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(β-диазоний бензоил)этилендиамин), диизоцианаты (такие, как толуол 2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол). Например, иммунотоксин рицин можно готовить так, как описано в Vitetta et al., Science, 238:1098 (1987). Меченная углеродом-14 1-изотиоцианатобензил-3-метилдиэтилен триаминпентауксусная кислота (MX-DTPA) является типовым хелатирующим агентом для конъюгации радионуклеотида с антителом. Смотрите WO94/11026. Линкер может представлять собой "отщепляемый линкер", облегчающий высвобождение цитотоксического препарата в клетке. Например, можно использовать кислотно-лабильный линкер, чувствительный к пептидазе линкер, фотолабильный линкер, диметиловый линкер или дисульфидсодержащий линкер (Chan et al., Cancer Res. 52:127-131 (1992); патент США № 5208020).

Иммуноконъюгаты или ADC прямо подразумевают, но не ограничиваются конъюгатами, полученными при помощи перекрестно-сшивающих реагентов, включая, но не ограничиваясь этим, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, сульфо-EMCS, сульфо-GMBS, сульфо-KMUS, сульфо-MBS, сульфо-SIAB, сульфо-SMCC и сульфо-SMPB, а также SVSB (сукцинимидил(4-винилсульфон)бензоат), которые являются коммерчески доступными (например, от Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A).

E. Способы и композиции для диагностики и выявления.

В определенных вариантах реализации изобретения любое из анти-CD3 антител согласно изобретению (например, биспецифических анти-CD3 антител согласно изобретению, которые связываются с CD3 и второй биологической молекулой, например, антигеном клеточной поверхности, например опухолевым антигеном, таких как TDB-антитела согласно изобретению или их варианты) применимо для выявления наличия CD3 в биологическом образце. Употребляемый в данном документе термин "выявление" включает количественное или качественное выявление. В определенных вариантах реализации изобретения биологический образец включает клетку или ткань.

В одном варианте реализации изобретения предложено анти-CD3 антитело для применения в способе диагностирования или выявления. В дополнительном аспекте предложен способ выявления наличия CD3 в биологическом образце. В определенных вариантах реализации изобретения данный способ включает приведение в контакт биологического образца с описанным в данном документе анти-CD3 антителом в условиях, допускающих связывание анти-CD3 антитела с CD3, и выявления, сформировался ли комплекс между анти-CD3 антителом и CD3. Такой способ может являться in vitro или in vivo способом.

В определенных вариантах реализации изобретения предложены меченые анти-CD3 антитела. Метки включают, но не ограничиваются этим, метки или компоненты, которые выявляются прямым образом (такие как флуоресцентные, хромофорные, электроноплотные, хемилюминесцентные и радиоактивные метки), а также компоненты, такие как ферменты или лиганды, которые выявляются непрямым образом, например, через ферментативную реакцию или молекулярное взаимодействие. Типовые метки включают, но не ограничиваются этим, радиоизотопы ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H и ^{131}I, флуорофоры, такие как редкоземельные хелаты или флуоресцеин и его производные, родамин и его производные, дансил, умбеллиферон, люциферазы, например люциферазу светляков и бактериальную люциферазу (патент США № 4737456), люциферин, 2,3-дигидрофталазиндионы, пероксидазу хрена (ПХ), щелочную фосфатазу, β-галактозидазу, глюкоамилазу, лизоцим, сахаридооксидазы, например глюкозооксидазу, галактозооксидазу и глюкозо-6-фосфат дегидрогеназу, гетероциклические оксидазы, такие как уриказа и ксантиноксидаза, сопряженные с ферментом, который использует пероксид водорода для окисления предшественника красителя, такого как ПХ, лактопероксидазу или микропероксидазу, биотин/авидин, спиновые метки, бактериофаговые метки, стабильные свободные радикалы и т.п.

F. Фармацевтические составы.

Фармацевтические составы анти-CD3 антитела согласно изобретению (например, биспецифического анти-CD3 антитела согласно изобретению, которое связывается с CD3 и второй биологической молекулой, например антигеном клеточной поверхности, например опухолевым антигеном, такого как TDB-антитело согласно изобретению или его варианты) готовят, смешивая такое антитело, имеющее необходимую степень очистки, с одним или более необязательными фармацевтически приемлемыми носителями (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), в форме лиофилизированных составов или водных растворов. Фармацевтически приемлемые носители являются в общем случае нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях и включают, но не ограничиваются этим: буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензил хлорид аммония; гексаметионинхлорид; бензалконийхлорид; бензетонийхлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные полипептиды (менее примерно 10 остатков); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как ЭДТУ; сахара, такие как сахароза, маннитол, трегалоза или сорбитол; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные сурфактанты, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ). Типовые фармацевтически приемлемые носители дополнительно включают диспергирующие агенты для лекарственных средств в интерстициальном пространстве, такие как растворимые нейтрально-активные белки гиалуронидазы (sHASEGP), например человеческие растворимые белки гиалуронидазы PH-20, такие как rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Некоторые типовые sHASEGP и способы их применения, включая rHuPH20, описаны в публикациях патентов США № 2005/0260186 и 2006/0104968. В одном аспекте sHASEGP комбинируют с одной или более гликозаминогликаназами, такими как хондроитиназы.

Типовые лиофилизированные составы антител описаны в патенте США № 6267958. Водные соста-

вы антител включают те, которые описаны в патенте США № 6171586 и WO 2006/044908, при этом последние составы включают гистидин-ацетатный буфер.

Состав согласно данному документу также может содержать более одного активного ингредиента, если это необходимо в случае конкретного показания, лечение которого проводят, предпочтительно те, которые имеют комплементарные активности и не оказывают вредного воздействия друг на друга. Например, может существовать потребность в дополнительном терапевтическом агенте (например, химиотерапевтическом агенте, цитотоксическом агенте, агенте, ингибирующем рост, и/или антигормональном агенте, таком как те, что перечислены выше). Такие активные ингредиенты предпочтительно находятся в комбинации в количествах, которые являются эффективными для данного предназначения.

Активные ингредиенты можно помещать в микрокапсулы, полученные, например, методом коацервации или межфазной полимеризации, например, в микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из поли(метилметакрилата), соответственно; в коллоидные системы для доставки лекарственных препаратов (например, в липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Можно готовить препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие антитело, при этом матрицы представлены в виде формованных изделий, например пленок или микрокапсул.

Составы, предназначенные для применения in vivo, в общем случае являются стерильными. Стерильность можно легко обеспечить, например, путем фильтрации через стерильные фильтровальные мембраны.

G. Терапевтические способы и композиции.

Любое из анти-CD3 антител согласно изобретению (например, биспецифических анти-CD3 антител согласно изобретению, которые связываются с CD3 и второй биологической молекулой, например антигеном клеточной поверхности, например опухолевым антигеном, таких как TDB-антитела согласно изобретению или их варианты), можно применять в терапевтических способах.

В одном аспекте предложено анти-CD3 антитело для применения в качестве лекарственного средства. В дополнительных аспектах предложено анти-CD3 антитело для применения в лечении или замедлении прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения (например, рака) или аутоиммунного нарушения (например, артрита). В определенных вариантах реализации изобретения предложено анти-CD3 антитело для применения в способе лечения. В определенных вариантах реализации изобретения предложено анти-CD3 антитело для применения в способе лечения индивида, имеющего клеточно-пролиферативное нарушение или аутоиммунное нарушение, включающем введение индивиду эффективного количества анти-CD3 антитела. В одном таком варианте реализации изобретения способ дополнительно включает введение индивиду эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, например, как описано ниже. В дополнительных вариантах реализации изобретения предложено анти-CD3 антитело для применения для повышения иммунной функции у индивида, имеющего клеточно-пролиферативное нарушение или аутоиммунное нарушение. В определенных вариантах реализации изобретения предложено анти-CD3 антитело для применения в способе повышения иммунной функции у индивида, имеющего клеточно-пролиферативное нарушение или аутоиммунное нарушение, включающем введение индивиду эффективного количества анти-CD3 антитела для активации эффекторных клеток (например, Т-клеток, например Т-клеток $CD8^+$ и/или $CD4^+$), экспансии (увеличения) популяции эффекторных клеток, уменьшения популяции клеток-мишеней (например, клеток, экспрессирующих вторую биологическую молекулу, распознаваемую анти-CD3 антителом согласно изобретению, таким как биспецифическое TDB-антитело согласно изобретению) и/или уничтожения клеток-мишеней (например, опухолевых клеток-мишеней). "Индивид" в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов реализации изобретения может быть человеком.

В дополнительном аспекте в изобретении предложено применение анти-CD3 антитела в производстве или приготовлении лекарственного средства. В одном варианте реализации изобретения лекарственное средство предназначено для лечения клеточно-пролиферативного нарушения (например, рака) или аутоиммунного нарушения (например, артрита). В дополнительном варианте реализации изобретения лекарственное средство предназначено для применения в способе лечения клеточно-пролиферативного нарушения или аутоиммунного нарушения, включающем введение индивиду, имеющему клеточно-пролиферативное нарушение или аутоиммунное нарушение, эффективного количества лекарственного средства. В одном таком варианте реализации изобретения способ дополнительно включает введение индивиду эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, например, как описано ниже. В дополнительном варианте реализации изобретения лекарственное средство предназначено для активации эффекторных клеток (например, Т-клеток, например Т-клеток $CD8^+$ и/или $CD4^+$), экспансии (увеличения) популяции эффекторных клеток, уменьшения популяции клеток-мишеней (например, клеток, экспрессирующих вторую биологическую молекулу, распознаваемую анти-CD3 антителом согласно изобретению, таким как биспецифическое TDB-антитело со-

гласно изобретению) и/или уничтожения клеток-мишеней (например, опухолевых клеток-мишеней) у индивида. В дополнительном варианте реализации изобретения лекарственное средство предназначено для применения в способе повышения иммунной функции у индивида, имеющего клеточно-пролиферативное нарушение или аутоиммунное нарушение, включающем введение индивиду эффективного количества лекарственного средства для активации эффекторных клеток (например, Т-клеток, например, Т-клеток $CD8^+$ и/или $CD4^+$), экспансии (увеличения) популяции эффекторных клеток, уменьшения популяции клеток-мишеней (например, клеток, экспрессирующих вторую биологическую молекулу, распознаваемую анти-CD3 антителом согласно изобретению, таким как биспецифическое TDB-антитело согласно изобретению) и/или уничтожения клеток-мишеней (например, опухолевых клеток-мишеней). "Индивид" в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов реализации изобретения может быть человеком.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения клеточно-пролиферативного нарушения (например, рака) или аутоиммунного нарушения (например, артрита). В одном варианте реализации изобретения способ включает введение индивиду, имеющему такое клеточно-пролиферативное нарушение или аутоиммунное нарушение, эффективного количества анти-CD3 антитела. В одном таком варианте реализации изобретения способ дополнительно включает введение индивиду эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, например, как описано ниже. "Индивид" в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов реализации изобретения может быть человеком.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ повышения иммунной функции у индивида, имеющего клеточно-пролиферативное нарушение или аутоиммунное нарушение. В одном варианте реализации изобретения способ включает введение индивиду эффективного количества анти-CD3 антитела для активации эффекторных клеток (например, Т-клеток, например Т-клеток $CD8^+$ и/или $CD4^+$), экспансии (увеличения) популяции эффекторных клеток, уменьшения популяции клеток-мишеней (например, клеток, экспрессирующих вторую биологическую молекулу, распознаваемую анти-CD3 антителом согласно изобретению, таким как биспецифическое TDB-антитело согласно изобретению) и/или уничтожения клеток-мишеней (например, опухолевых клеток-мишеней). В одном варианте реализации изобретения "индивид" является человеком.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения гематологического рака, такого как В-клеточный рак (например, лимфома из зрелых В-клеток), путем введения эффективного количества анти-CD3 антитела согласно изобретению, такого как биспецифическое TDB-антитело согласно изобретению, такое как нацеленное на В-клетки TDB, такое как CD20-TDB, содержащее анти-CD3 плечо и анти-CD20 плечо. В дополнительном аспекте варианта реализации изобретения лимфома из зрелых В-клеток представляет собой неходжкинскую лимфому (НХЛ). В дополнительном аспекте варианта реализации изобретения НХЛ выбрана из группы, включающей: ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарную лимфому (ЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому центральной нервной системы (ЛЦНС), лимфому Беркитта (ЛБ), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфому маргинальной зоны селезенки, лейкоз ворсистых клеток, селезеночную лимфому/лейкемию, не поддающуюся классификации, диффузную В-клеточную лимфому красной пульпы селезенки, вариант лейкоза ворсистых клеток, макроглобулинемию Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, болезнь тяжелых цепей α, болезнь тяжелых цепей γ, болезнь тяжелых цепей μ, плазмоклеточную миелому, солитарную плазмоцитому кости, экстраоссальную плазмоцитому, экстранодальную лимфому маргинальной зоны из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), нодальную лимфому маргинальной зоны, детскую нодальную лимфому маргинальной зоны, детскую фолликулярную лимфому, первичную кожную лимфому из клеток фолликулярного центра, В-клеточную крупноклеточную лимфому с преобладанием Т-клеток/гистиоцитов, первичную ДВККЛ ЦНС, первичную кожную ДВККЛ ножного типа, ВЭБ-положительную ДВККЛ пожилого возраста, ДВККЛ, связанную с хроническим воспалением, лимфогранулематоз, первичную медиастинальную (тимусной) В-клеточную крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-клеточную крупноклеточную лимфому, КАЛ-положительную В-клеточную крупноклеточную лимфому, плазмобластную лимфому, В-клеточную крупноклеточную лимфому, возникающую вследствие связанной с ВГЧ-8 многоочаговой болезни Кастлемана, первичную выпотную лимфому: В-клеточную лимфому, не поддающуюся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, и В-клеточную лимфому, не поддающуюся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина. В предпочтительном варианте реализации изобретения указанный способ включает лечение рака, включая ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоци-

тарную лимфому (ЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому центральной нервной системы (ЛЦНС) или лимфому Беркитта (ЛБ).

В одном варианте реализации изобретения способ включает введение индивиду, имеющему такой гематологический рак (например, В-клеточный рак, например, лимфому из В-клеток) эффективного количества анти-CD3 антитела согласно изобретению, такого как биспецифическое TDB-антитело, такое как CD20-TDB, содержащее нацеленное на CD20 плечо и нацеленное на CD3 плечо. В других вариантах реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В одном варианте реализации изобретения терапевтический агент является антителом, нацеленным на CD20. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с одним или более антителами, нацеленными на CD20, выбранными из химерного моноклонального антитела к CD20, ритуксимаба (Ритуксан®), или моноклонального антитела к CD20, обинутузумаба (Газива®). В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом и ритуксимабом.

В одном дополнительном варианте реализации изобретения анти-CD3 антитело согласно изобретению (например, CD20 TDB) с или без моноклонального антитела к CD20 вводят с дополнительным терапевтическим агентом и/или конъюгатом антитело/лекарственный препарат (ADC). В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами, выбранными из циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизолона (CHOP). В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ADC. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с CHOP, при этом винкристин заменен на ADC. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ADC, выбранным из конъюгата анти-CD79b антитело-лекарственный препарат (такого как конъюгат анти-CD79b-MC-vc-PAB-MMAE или анти-CD79b антитело-лекарственный препарат, описанные в любом из патента США 8088378 и/или US 2014/0030280, или полатузумаб ведотин), конъюгата анти-CD19 антитело-лекарственный препарат, конъюгата анти-CD22 антитело-лекарственный препарат, конъюгата анти-CD45 антитело-лекарственный препарат и конъюгата анти-CD32 антитело-лекарственный препарат.

В одном другом варианте реализации изобретения терапевтический агент является биологическим модификатором. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с одним или более биологическими модификаторами, выбранными из ингибитора BCL-2 (такого как GDC-0199/ABT-199), леналидомида (Ревлимид®), ингибитора PI3K-дельта (такого как иделалисиб (Зиделиг®)), антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1, агониста, например, агонистического антитела, направленного против активации костимуляторной молекулы, например, CD40, CD226, CD28, OX40 (например, AgonOX), GITR, CD137 (также известного как TNFRSF9, 4-1BB или ILA), CD27 (например, CDX-1127), HVEM или CD127, антагониста, например, антагонистического антитела, направленного против ингибиторной костимуляторной молекулы, например, CTLA-4 (также известного как CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (например, 1-метил-D-триптофана (также известного как 1-D-MT)), TIGIT, MTCA/B, GITR (например, TRX518) или аргиназы, ипилимумаба (также известного как MDX-010, MDX-101 или Ервой®), тремелимумаба (также известного как тицилимумаб или CP-675,206), урелумаба (также известного как BMS-663513), MGA271, антагониста, направленного против TGF бета, например метелимумаба (также известного как CAT-192), фрезолимумаба (также известного как GC1008), LY2157299k и адоптивного переноса Т-клеток (например, цитотоксических Т-клеток или CTL), экспрессирующих химерный антигенный рецептор (XAP), например, адоптивного переноса Т-клеток, содержащих доминантно-отрицательный рецептор TGF бета, например, доминантно-отрицательный рецептор TGF бета типа II.

В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом и одним или более химиотерапевтическими агентами. В одном таком варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом и CHOP. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом и ADC. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом и CHOP, при этом винкристин заменен на ADC. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ADC, выбранным из конъюгата анти-CD79b антитело-лекарственный препарат (такого как конъюгат анти-CD79b-MC-vc-PAB-MMAE или анти-CD79b антитело-лекарственный препарат, описанные в любом из патента США 8088378 и/или US 2014/0030280, или полатузумаб ведотин), конъюгата анти-CD19 антитело-лекарственный препарат, конъюгата анти-CD22 антитело-лекарственный препарат, конъюгата анти-CD45 антитело-лекарственный препарат и конъюгата анти-CD32 антитело-лекарственный препарат. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом и одним или более биологическими модификаторами, выбранными из ингибитора BCL-2 (такого как GDC-0199/ABT-199), леналидомида (Ревлимид®), ингибитора PI3K-дельта (такого как иделалисиб (Зиделиг®)), антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1, агониста, например агонистического антитела, направленного против активации костимуляторной молекулы, например CD40, CD226, CD28, OX40 (например, AgonOX), GITR, CD137 (также

известного как TNFRSF9, 4-1BB или ILA), CD27 (например, CDX-1127), HVEM или CD 127, антагониста, например, антагонистического антитела, направленного против ингибиторной костимуляторной молекулы, например, CTLA-4 (также известного как CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (например, 1-метил-D-триптофана (также известного как 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (например, TRX518) или аргиназы, ипилимумаба (также известного как MDX-010, MDX-101 или Ервой®), тремелимумаба (также известного как тицилимумаб или CP-675,206), урелумаба (также известного как BMS-663513), MGA271, антагониста, направленного против TGF бета, например, метелимумаба (также известного как CAT-192), фрезолимумаба (также известного как GC1008), LY2157299k и адоптивного переноса Т-клеток (например, цитотоксических Т-клеток или CTL), экспрессирующих химерный антигенный рецептор (XAP), например, адоптивного переноса Т-клеток, содержащих доминантно-отрицательный рецептор TGF бета, например, доминантно-отрицательный рецептор TGF бета типа II.

В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом, одним или более химиотерапевтическими агентами и одним или более биологическими модификаторами, выбранными из ингибитора BCL-2 (такого как GDC-0199/ABT-199), леналидомида (Ревлимид®), ингибитора PI3K-дельта (такого как иделалисиб (Зиделиг®)), антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1, агониста, например, агонистического антитела, направленного против активации костимуляторной молекулы, например, CD40, CD226, CD28, OX40 (например, AgonOX), GITR, CD137 (также известного как TNFRSF9, 4-1BB или ILA), CD27 (например, CDX-1127), HVEM или CD127, антагониста, например, антагонистического антитела, направленного против ингибиторной костимуляторной молекулы, например, CTLA-4 (также известного как CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (например, 1-метил-D-триптофана (также известного как 1-D-MT)), TIGIT, MTCA/B, GITR (например, TRX518) или аргиназы, ипилимумаба (также известного как MDX-010, MDX-101 или Ервой®), тремелимумаба (также известного как тицилимумаб или CP-675,206), урелумаба (также известного как BMS-663513), MGA271, антагониста, направленного против TGF бета, например, метелимумаба (также известного как CAT-192), фрезолимумаба (также известного как GC1008), LY2157299k и адоптивного переноса Т-клеток (например, цитотоксических Т-клеток или CTL), экспрессирующих химерный антигенный рецептор (XAP), например, адоптивного переноса Т-клеток, содержащих доминантно-отрицательный рецептор TGF бета, например, доминантно-отрицательный рецептор TGF бета типа II.

В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ритуксимабом, ADC и одним или более биологическими модификаторами, выбранными из ингибитора BCL-2 (такого как GDC-0199/ABT-199), леналидомида (Ревлимид®), ингибитора PI3K-дельта (такого как иделалисиб (Зиделиг®)), антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1, агониста, например агонистического антитела, направленного против активации костимуляторной молекулы, например, CD40, CD226, CD28, OX40 (например, AgonOX), GITR, CD137 (также известного как TNFRSF9, 4-1BB или ILA), CD27 (например, CDX-1127), HVEM или CD 127, антагониста, например, антагонистического антитела, направленного против ингибиторной костимуляторной молекулы, например, CTLA-4 (также известного как CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (например, 1-метил-D-триптофана (также известного как 1-D-MT)), TIGIT, MICA/B, GITR (например, TRX518) или аргиназы, ипилимумаба (также известного как MDX-010, MDX-101 или Ервой®), тремелимумаба (также известного как тицилимумаб или CP-675,206), урелумаба (также известного как BMS-663513), MGA271, антагониста, направленного против TGF бета, например метелимумаба (также известного как CAT-192), фрезолимумаба (также известного как GC1008), LY2157299k и адоптивного переноса Т-клеток (например, цитотоксических Т-клеток или CTL), экспрессирующих химерный антигенный рецептор (XAP), например адоптивного переноса Т-клеток, содержащих доминантно-отрицательный рецептор TGF бета, например доминантно-отрицательный рецептор TGF бета типа II.

В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом и одним или более химиотерапевтическими агентами. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом и CHOP. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом и ADC. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом и CHOP, при этом винкристин заменен на ADC. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с ADC, выбранным из конъюгата анти-CD79b антитело-лекарственный препарат (такого как конъюгат анти-CD79b-MC-vc-PAB-MMAE или анти-CD79b антитело-лекарственный препарат, описанные в любом из патента США 8088378 и/или US 2014/0030280, или полатузумаб ведотин), конъюгата анти-CD19 антитело-лекарственный препарат, конъюгата анти-CD22 антитело-лекарственный препарат, конъюгата анти-CD45 антитело-лекарственный препарат и конъюгата анти-CD32 антитело-лекарственный препарат. В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом и одним или более биологическими модификаторами, выбранными из ингибитора BCL-2 (такого как GDC-0199/ABT-199), леналидомида (Ревлимид®), ингибитора PI3K-дельта (такого как иделалисиб (Зиделиг®)), антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1, агониста, например, агонистического антитела, направленного против активации костимуляторной молекулы, например, CD40, CD226, CD28, OX40 (например, AgonOX), GITR, CD137 (также

известного как TNFRSF9, 4-1BB или ILA), CD27 (например, CDX-1127), HVEM или CD127, антагониста, например антагонистического антитела, направленного против ингибиторной костимуляторной молекулы, например CTLA-4 (также известного как CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (например, 1-метил-D-триптофана (также известного как 1-D-MT)), TIGIT, MTCA/B, GITR (например, TRX518) или аргиназы, ипилимумаба (также известного как MDX-010, MDX-101 или Ервой®), тремелимумаба (также известного как тицилимумаб или CP-675,206), урелумаба (также известного как BMS-663513), MGA271, антагониста, направленного против TGF бета, например, метелимумаба (также известного как CAT-192), фрезолимумаба (также известного как GC1008), LY2157299k и адоптивного переноса Т-клеток (например, цитотоксических Т-клеток или CTL), экспрессирующих химерный антигенный рецептор (XAP), например адоптивного переноса Т-клеток, содержащих доминантно-отрицательный рецептор TGF бета, например, доминантно-отрицательный рецептор TGF бета типа II.

В одном варианте реализации изобретения CD20 TDB вводят вместе с обинутузумабом, ADC и одним или более биологическими модификаторами, выбранными из ингибитора BCL-2 (такого как GDC-0199/ABT-199), леналидомида (Ревлимид®), ингибитора PI3K-дельта (такого как иделалисиб (Зиделиг®)), антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1, агониста, например агонистического антитела, направленного против активации костимуляторной молекулы, например, CD40, CD226, CD28, OX40 (например, AgonOX), GITR, CD137 (также известного как TNFRSF9, 4-1BB или ILA), CD27 (например, CDX-1127), HVEM или CD127, антагониста, например, антагонистического антитела, направленного против ингибиторной костимуляторной молекулы, например, CTLA-4 (также известного как CD152), PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO (например, 1-метил-D-триптофана (также известного как 1-D-MT)), TIGIT, MTCA/B, GITR (например, TRX518) или аргиназы, ипилимумаба (также известного как MDX-010, MDX-101 или Ервой®), тремелимумаба (также известного как тицилимумаб или CP-675,206), урелумаба (также известного как BMS-663513), MGA271, антагониста, направленного против TGF бета, например, метелимумаба (также известного как CAT-192), фрезолимумаба (также известного как GC1008), LY2157299k и адоптивного переноса Т-клеток (например, цитотоксических Т-клеток или CTL), экспрессирующих химерный антигенный рецептор (XAP), например, адоптивного переноса Т-клеток, содержащих доминантно-отрицательный рецептор TGF бета, например, доминантно-отрицательный рецептор TGF бета типа II.

В дополнительном аспекте изобретения дополнительная терапия включает применение анти-CD20 антитела. В одном варианте реализации изобретения анти-CD20 антитело является ритуксимабом. В одном варианте реализации изобретения анти-CD20 антитело является гуманизированным антителом B-Ly1. В одном варианте реализации изобретения гуманизированное антитело B-Ly1 является обинутузумабом. В одном варианте реализации изобретения анти-CD20 антитело является офатумумабом, ублитуксимабом и/или ибритутомаб тиуксетаном.

В дополнительном аспекте изобретения дополнительная терапия включает применение алкилирующего агента. В одном варианте реализации изобретения алкилирующий агент представляет собой 4-[5-[бис-(2-хлорэтил)амино]-1-метилбензимидазол-2-ил]бутановую кислоту и ее соли. В одном варианте реализации изобретения алкилирующий агент представляет собой бендамустин.

В дополнительном аспекте изобретения дополнительная терапия включает применение ингибитора BCL-2. В одном варианте реализации изобретения ингибитор BCL-2 представляет собой 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид и его соли. В одном варианте реализации изобретения ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс (CAS No.: 1257044-40-8).

В дополнительном аспекте изобретения дополнительная терапия включает применение ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В одном варианте реализации изобретения ингибитор PI3K ингибирует дельта-изоформу PI3K (т.е. P1105). В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор PI3K представляет собой 5-фтор-3-фенил-2-[(1S)-1-(7H-пурин-6-иламино)пропил]-4(3H)-хиназолинон и его соли. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор PI3K представляет собой иделалисиб (CAS No.: 870281-82-6). В одном варианте реализации изобретения ингибитор PI3K ингибирует альфа-дельта-изоформы PI3K. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор PI3K представляет собой 2-{3-[2-(1-изопропил-3-метил-1H-1,2-4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо-[1,2-d][1,4]оксацепин-9-ил]-1H-пиразол-1-ил}-2-метилпропанамид и его соли.

В дополнительном аспекте изобретения дополнительная терапия включает применение ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK). В одном варианте реализации изобретения ингибитор BTK представляет собой 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-проп-2-ен-1-он и его соли. В одном варианте реализации изобретения ингибитор BTK представляет собой ибрутиниб (CAS No.: 936563-96-1).

В дополнительном аспекте изобретения дополнительная терапия включает применение талидомида или его производного. В одном варианте реализации изобретения талидомид или его производное представляет собой (RS)-3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион и его соли. В

одном варианте реализации изобретения талидомид или его производное представляет собой леналидомид (CAS No.: 191732-72-6).

В дополнительном аспекте изобретения дополнительная терапия включает применение одного или более из циклофосфамида, доксорубицина, винкристина или преднизолона (CHOP). В одном варианте реализации изобретения дополнительная терапия включает применение описанного выше анти-CD20 антитела (например, GA-101 и/или Ритуксан®). Любой из вышеприведенных способов и видов терапии можно применять, без ограничений, для любого вида рака, включая, например, лечение В-клеточного рака или рака молочной железы.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения HER2-положительного рака. В одном варианте реализации изобретения данный способ включает введение индивиду, имеющему такой рак, эффективного количества анти-HER2 антитела согласно изобретению, такого как биспецифическое TDB-антитело с нацеленным на HER2 плечом и нацеленным на CD3 плечом. В предпочтительном варианте реализации изобретения HER2-TDB обладает приемлемым профилем токсичности при введении пациенту в эффективной дозе. В одном варианте реализации изобретения CD3-плечо HER2-TDB с приемлемым профилем токсичности является низкоаффинным CD3-плечом. В одном варианте реализации изобретения CD3-плечо HER2-TDB с приемлемым профилем токсичности является 40G5c.

В предпочтительном варианте реализации изобретения HER2-положительный рак представляет собой HER2-положительный рак молочной железы или HER2-положительный рак желудка. В одном варианте реализации изобретения HER2 TDB вводят вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые нацелены на путь HER. В одном варианте реализации изобретения терапевтический агент, который нацелен на путь HER, выбран из ингибитора EGFR, ингибитора HER2, ингибитора HER3 и/или ингибитора HER4. В одном варианте реализации изобретения HER2 TDB вводят вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из трастузумаба (Герцептин®), T-DM1 (Кадцила®) и пертузумаба (Перьета®). В одном варианте реализации изобретения HER2 TDB вводят вместе с трастузумабом. В одном варианте реализации изобретения HER2 TDB вводят вместе с T-DM1. В одном варианте реализации изобретения HER2 TDB вводят вместе с пертузумабом. В одном варианте реализации изобретения HER2 TDB вводят вместе с трастузумабом и пертузумабом. В одном варианте реализации изобретения HER2 TDB вводят вместе с T-DM1 и пертузумабом.

В дополнительном аспекте в изобретении предложены фармацевтические составы, содержащие любое из предложенных в данном документе анти-CD3 антител, например, для применения в любом из вышеописанных терапевтических способов. В одном варианте реализации изобретения фармацевтический состав содержит любое из предложенных в данном документе анти-CD3 антител и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте реализации изобретения фармацевтический состав содержит любое из предложенных в данном документе анти-CD3 антител и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, например, описанный в данном документе.

Антитела согласно изобретению можно применять в терапии как сами по себе, так и в комбинации с другими агентами. Например, антитело согласно изобретению можно вводить совместно с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом. В определенных вариантах реализации изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, агент, ингибирующий рост, цитотоксический агент, агент, применяемый в лучевой терапии, антиангиогенный агент, апоптотический агент, антитубулиновый агент или другой агент, такой как антагонист рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (например, ингибитор тирозинкиназы), ингибитор HER1/EGFR (например, эрлотиниб (Тарцева™), ингибитор тромбоцитарного фактора роста (например, Гливек™ (иматиниба мезилат)), ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), интерферон, цитокин, антитело, отличное от анти-CD3 антитела согласно изобретению, такое как антитело, которое связывается с одной или более из следующих мишеней: ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-бета, BlyS, APRIL, BCMA VEGF, или рецептор(ы) VEGF, TRAIL/Apo2, PD-1, PD-L1, PD-L2 или другой биоактивный или органический химический агент.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложен способ, в котором дополнительный терапевтический агент представляет собой глюкокортикоид. В одном варианте реализации изобретения глюкокортикоид представляет собой дексаметазон.

Описанные выше виды комбинированной терапии включают комбинированное введение (когда два или более терапевтических агента включено в состав одного или разных препаратов) и отдельное введение, в случае которого введение антитела согласно изобретению может проводиться до, одновременно и/или после введения дополнительного терапевтического агента или агентов. В одном варианте реализации изобретения введение анти-CD3 антитела и введение дополнительного терапевтического агента может разделять примерно одного месяца или примерно одной, двух или трех недель, или примерно одного, двух, трех, четырех, пяти или шести дней. Анти-CD3 антитела согласно изобретению (например, биспецифические анти-CD3 антитела согласно изобретению, которые связываются с CD3 и второй биологической молекулой, например антигеном клеточной поверхности, например опухолевым антигеном, такие как TDB-антитела согласно изобретению или их варианты) также можно применять в комбинации с лу-

чевой терапией.

Антитело согласно изобретению (и/или любой дополнительный терапевтический агент) можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральное, внутрилегочное и интраназальное, а также, в случае необходимости местного лечения, внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело вводят путем подкожного введения. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CD3 антитело, вводимое путем подкожной инъекции, вызывает меньший токсичный ответ у пациента, чем то же самое анти-CD3 антитело, вводимое путем внутривенной инъекции. Дозирование можно проводить любым удобным способом, например, путем инъекций, таких как внутривенные или подкожные инъекции, частично в зависимости от того, является ли введение кратковременным или постоянным. В данном документе предполагаются различные режимы дозирования, включая, но не ограничиваясь этим, одноразовое или многоразовое введение через разные временные промежутки, болюсное введение и импульсную инфузию.

Антитела согласно изобретению следует готовить, дозировать и вводить в соответствии с надлежащей медицинской практикой. В этом контексте учитываемые факторы включают конкретное нарушение, лечение которого проводят, конкретное млекопитающее, лечение которого проводят, клиническое состояние отдельно взятого пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, режим введения и другие факторы, известные практикующим врачам. Антитело необязательно готовят вместе с одним или более агентами, которые на данный момент используются для предотвращения или лечения соответствующего нарушения. Эффективное количество таких других агентов зависит от количества антитела, присутствующего в составе, типа нарушения или лечения и других факторов, обсуждаемых выше. В общем случае они применяются в таких дозировках и таким способом введения, как описано в данном документе, или составляют от примерно 1 до 99% от дозировок, описанных в данном документе, или в любой дозировке и любым путем, который был эмпирически/клинически определен как подходящий.

Для предотвращения или лечения заболевания подходящая дозировка антитела согласно изобретению (применяемого как отдельно, так и в комбинации с одним или более другими дополнительными терапевтическими агентами) будет зависеть от типа заболевания, лечение которого проводят, типа антитела, тяжести и динамики заболевания, от того, вводят антитело в превентивных или терапевтических целях, предыдущего лечения, клинической истории пациента и ответа на антитело и предписаний лечащего врача. Антитело удобно вводить пациенту одноразово или в течение серии курсов лечения.

В качестве общей нормы терапевтически эффективное количество анти-CD3 антитела, вводимого человеку, соответствует диапазону от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела пациента, вне зависимости от того, осуществляют одно введение или более. В некоторых вариантах реализации изобретения ежедневное применение антитела составляет, например, от примерно 0,01 до примерно 45 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 35 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 25 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг или от примерно 0,01 до примерно 1 мг/кг.

В одном варианте реализации изобретения описанное в данном документе анти-CD3 антитело вводят человеку в дозе, составляющей примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг, примерно 1300 мг или примерно 1400 мг, на 1 день 21-дневных циклов. Дозу можно вводить в виде одной дозы или нескольких доз (например, 2 или 3 доз), например инфузий. В случае повторных введений через несколько дней или более, в зависимости от состояния, лечение в общем случае продолжается до необходимого подавления симптомов заболевания. Одна типовая дозировка антитела соответствует диапазону от примерно 0,05 до примерно 10 мг/кг. Таким образом, пациенту можно вводить одну или более доз, составляющих примерно 0,5, 2,0, 4,0 или 10 мг/кг (или любую их комбинацию). Такие дозы можно вводить с интервалами, например каждую неделю или каждые три недели (например, чтобы пациент получал от примерно двух до примерно двадцати или, например, примерно шести доз анти-CD3 антитела). Можно вводить более высокую начальную ударную дозу, за которой следует одна или больше более низких доз. Прогресс при таком виде терапии нетрудно отслеживать при помощи традиционных методик и методов анализа.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы могут дополнительно включать дополнительную терапию. Дополнительная терапия может представлять собой лучевую терапию, хирургию, химиотерапию, генную терапию, ДНК-терапию, вирусную терапию, РНК-терапию, иммунотерапию, трансплантацию костного мозга, нанотерапию, терапию моноклональными антителами или комбинацию вышеперечисленного. Дополнительная терапия может иметь форму адъювантной или неоадъювантной терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительная терапия представляет собой введение низкомолекулярного ферментативного ингибитора или антиметастатического агента. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительная терапия представляет собой введение агентов, огра-

ничивающих побочные явления (например, агентов, предназначенных для снижения проявления и/или тяжести побочных явлений лечения, таких как противорвотные агенты и т.д.). В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительная терапия представляет собой лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительная терапия представляет собой хирургию. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительная терапия представляет собой комбинацию лучевой терапии и хирургии. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительная терапия представляет собой гамма-облучение. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительная терапия может представлять собой отдельное введение одного или более из описанных выше терапевтических агентов.

Н. Изделия.

В другом аспекте изобретения предложено изделие, содержащее материалы, применяемые для лечения, предотвращения и/или диагностирования вышеописанных нарушений. Изделие содержит контейнер и этикетку на нем или прилагаемый к нему вкладыш. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, пакеты для в/в растворов и т.д. Контейнеры могут быть выполнены из разных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит композицию, одну или в комбинации с другой композицией, эффективной в лечения, предотвращении и/или диагностировании патологического состояния, и может иметь стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой гиподермической иглой для инъекций). По меньшей мере один активный агент в композиции является антителом согласно изобретению. На этикетке или вкладыше указано, что композицию применяют для лечения выбранного патологического состояния. Кроме того, изделие может содержать (a) первый контейнер с содержащейся в нем композицией, при этом композиция содержит антитело согласно изобретению; и (b) второй контейнер с содержащейся в нем композицией, при этом композиция содержит дополнительный цитотоксический или другой терапевтический агент. Изделие в этом варианте реализации изобретения может дополнительно содержать вкладыш с указанием, что композиции можно применять для лечения конкретного патологического состояния. В альтернативном или дополнительном варианте изделие может дополнительно содержать второй (или третий) контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (БВДИ), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. Он может дополнительно содержать другие материалы, необходимые с коммерческой и пользовательской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

III. Примеры.

Далее приведены примеры способов и композиций согласно изобретению. Понятно, что с учетом приведенного выше общего описания на практике можно осуществить множество других вариантов реализации.

Пример 1. Получение анти-CD3 антител.

Антигены CD3ε.

А. Биспецифические CD3ε + CD3γ человека и яванского макака, слитые с мышиным IgG2a-Fc (CD3εγ-muFc) кДНК, кодирующую внеклеточные части CD3ε или CD3γ человека или яванского макака (cyno), сливали в С-конце с мышиным IgG2a Fc, чтобы получить продукты слияния CD3-Fc. кДНК, кодирующие внеклеточные домены CD3ε или CD3γ человека или яванского макака, получали, используя общую РНК из анти-CD3/анти-CD28-активируемых мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). Нормальные МКПК активировались иммобилизованными на планшете анти-CD3 и анти-CD28 в RPMI, дополненной 10% ФБС, в течение 72 ч. Общую мРНК выделяли, используя мини-набор RNeasy от Qiagen. кДНК клонировали, применяя генно-специфические праймеры, при помощи ОТ-ПЦР в векторы TOPO, используя амплифицированные Taq полимеразой продукты ПЦР, следуя протоколу, предоставленному с набором для клонирования TOPO TA от Invitrogen. Полученные в результате фрагменты вносили в экспрессионный вектор млекопитающего, содержащий мышиный домен IgG2a Fc, путем субклонирования в отсутствие рестрикции, используя высококачественную ДНК-полимеразу Phusion (New England Biolabs, № в каталоге M0530L). Фрагменты CD3 были амплифицированы таким образом, чтобы перекрывающиеся области, содержащиеся в матричной плазмиде, ориентировали их непосредственно ниже сигнальной последовательности и с N-концевой стороны по отношению к мышиному Fc.

Для обеих конструкций, человека и яванского макака, содержащая CD3ε-Fc плазмида временно коэкспрессировалась с содержащей CD3γ-Fc плазмидой в клетках CHO млекопитающих. Гетеродимеры CD3ε/γ очищали, применяя сефарозу с протеином А (Pharmacia Biotech).

В. Конъюгаты N-концевого пептид-ГЛУ (CD3ε-ГЛУ).

Синтезировали пептидные фрагменты, содержащие N-концевые последовательности CD3ε человека и яванского макака. Фрагменты, предназначенные для иммунизации, конъюгировали с гемоцианином лимфы улитки (ГЛУ) - широко применяемым белком-носителем для генерации усиленного иммунного ответа. Добавление цистеина природного происхождения в позиции 28 в случае CD3ε человека и яванского макака позволяет получить сопряжение малеимид-активируемого ГЛУ с тиол-содержащим С-концевым цистеином.

C. Одноцепочечный CD3ε-26Мер-CD3γ (CD3εγ).

кДНК, кодирующие внеклеточные части субъединиц человеческого CD3ε и CD3γ, получали при помощи ПЦР. Аминокислоты 1-97 человеческого CD3ε и аминокислоты 1-81 человеческого CD3γ соединяли, используя гибкий пептидный линкер из 26 аминокислот, чтобы получить конструкцию CD3ε-26Мер-CD3γ (CD3εγ) (фиг. 1). Конструкцию клонировали в экспрессионный вектор с His-меткой для секреции из E. coli, применяя промотор щелочной фосфатазы и секреторную сигнальную последовательность STIII. CD3εγ очищали на Ni-колонке и после этого давали повторно свернуться. Затем надлежащим образом свернутый CD3εγ очищали, применяя аффинную колонку ОКТ3.

Кроме того, для проведения некоторых экспериментов по связыванию покупали коммерческий CD3ε от Creative Biomart, Shirley, New York 11967 (номер в каталоге CD3E-2194H).

Иммунизации.

A. Иммунизации мышей.

Иммунизировали мышей BALB/c или C57BL/6 (2 или 10 мкг/инъекция на мышь). Антигены, растворенные в адъюванте монофосфорил липид A/дикориномиколат трегалозы, инъецировали в подушечку лапы с интервалами от 3 до 4 дней с общим количеством повторов 12-15. Через три дня после конечной предшествующей слиянию инъекции получали лимфоциты из селезенок и лимфатических узлов иммунизированных мышей. Выделенные мышиные лимфоциты сливали с клетками миеломы SP2/0-Ag14 (Американская коллекция типовых культур), используя устройство Cyto Pulse CEEF-50 (Cyto Pulse Sciences). Вкратце, после двукратного промывания средой Cytofusion Medium C (Кат. № LCM-C) выделенные клетки селезенки и клетки SP2/0-Ag14 смешивали в соотношении 1:1 и затем суспендировали в концентрации 10 миллионов клеток/мл в Cytofusion Medium C, проводили электрослияние в соответствии с рекомендациями производителя. Слитые клетки культивировали в среде ClonaCell-HY Medium C (Кат. № 03803) в течение ночи при 37°C в инкубаторе с 7% CO_2. На следующий день слитые клетки центрифугировали и затем суспендировали в 10 мл ClonaCell-HY Medium C, а затем аккуратно смешивали с 90 мл среды ClonaCell-HY Medium D на основе метилцеллюлозы (Кат. № 03804), содержащей компоненты HAT. Клетки высевали на планшеты OmniTray (Thermo Scientific) и позволяли им расти при 37°C в инкубаторе с 7% CO_2. Через 6-7 дней инкубации одиночные гибридомные клоны собирали при помощи ClonePix FL (Molecular Devices) и переносили в 96-луночные планшеты для клеточного культивирования (№ 353075, Becton Dickinson) с 200 мкл/лунка среды ClonaCell-HY Medium E (Кат. № 03805). Гибридомную культуральную среду меняли перед проведением скрининга методом ИФА.

B. Иммунизации кроликов.

Иммунизации кроликов проводили, используя 0,5 мг/инъекцию CFA/IFA CD3ε-ГЛУ человека и яванского макака, каждые две недели всего для 5 инъекций (д0, д14, д28, д42, д56). Кровь брали на 52 и 66 дни.

Слияние с ПЭГ и скрининг проводили следующим образом. Методом ИФА проводили скрининг клонов в отношении связывания с N-концевой частью CD3ε, конъюгированной с тироглобулином (THY). Также методом ИФА было обнаружено, что все положительные клоны перекрестно реагируют с CD3ε яванского макака, а 16 уникальных клонов было отобрано для субклонирования. Общую РНК выделяли из замороженной клеточной массы и очищали, используя набор RNeasy от Qiagen, следуя инструкциям производителя. Первую цепь кДНК синтезировали используя одноэтапную ОТ-ПЦР (Qiagen). Кроличьи домены VH и VL дополнительно амплифицировали при помощи ПЦР, используя протокол, описанный для получения кроличьих иммунных библиотек (Kontermann and Dubel. Antibody Engineering. 1:115-123, 2010). Была сконструирована умеренная вырожденность, чтобы представить обычные гены иммуноглобулина кроличьей зародышевой линии.

Скрининг антител.

A. Скрининг мышиной гибридомы.

Через 3 дня после смены среды методом ИФА проводили скрининг гибридомных супернатантов в отношении связывания с CD3ε человека и яванского макака, как описано ниже. Для всех ИФА-положительных клонов проводили дополнительный скрининг методом проточной цитометрии в отношении связывания с человеческими Т-клетками Jurkat, МКПК человека и МКПК яванского макака (фиг. 2 и 3). Гибридомные супернатанты очищали методом аффинной хроматографии с протеином A, затем проводили стерилизующую фильтрацию (размер пор 0,2 мкм, Nalge Nunc International, NY, USA) и хранили при 4°C в PBS. Подтверждение очищенных mAb проводили методом ИФА перед дальнейшим тестированием методами функционального анализа. Изотип mAb определяли, используя набор для изотипирования мышиных моноклональных антител от Roche Diagnostics Corporation.

Аминокислотные последовательности вариабельных доменов легкой и тяжелой цепи анти-CD3 антител 13A3, 72H6 и 19B1 приведены на фиг. 4A. На фиг. 4A также определены границы последовательностей HVR для каждого из трех антител. Фиг. 4B, 4C, 5A и 5B иллюстрируют дополнительные аминокислотные последовательности вариабельных доменов легкой и тяжелой цепи других анти-CD3 антител.

B. Скрининг после иммунизации кроликов.

Из гибридомных клеточных линий было клонировано шесть уникальных последовательностей тя-

желой цепи и шесть уникальных последовательностей легкой цепи. Фиг. 7 иллюстрирует последовательности тяжелой цепи и легкой цепи для одного из этих антител - Rab17. Высокая степень сходства в последовательностях привела к решению сфокусироваться на 6 парах тяжелых и легких цепей. 6 полученных в результате антител были экспрессированы в виде химерных кроличьих/человеческих IgG в небольшом масштабе (100 мл культуры 293S) и исследованы в отношении связывания с CD3 эпсилон методом ИФА.

Характеристики антител - анализ аффинности связывания и активации Т-клеток.

А. Анализ связывания CD3εγ методом ИФА.

Анализ связывания CD3εγ методом ИФА проводили в 96-луночных микротитровальных планшетах ИФА (Greiner, Germany), покрытых N-концевыми аминокислотами CD3ε человека/яванского макака, конъюгированного с THY, или CD3ε/γ человека/яванского макака, слитым с мышиным Fc, в концентрации 2 мкг/мл в 0,05 М карбонатного буфера (pH 9,6), 4°C, в течение ночи. После трехкратного промывания промывочным буфером (0,05% Твин 20 в PBS) планшеты блокировали 200 мкл разбавителя для анализа ИФА с БСА. Добавляли 100 мкл культивируемых супернатантов или разведенных очищенных mAb и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты промывали три раза и инкубировали с конъюгированным с HRP козьим антимышиным IgG Fc в течение 1 ч. После трехкратного промывания проводили выявления связанного фермента путем добавления 100 мкл/лунку субстрата TMB (BioFX Laboratories, Мериленд, США) в течение 5 мин. Реакции останавливали, добавляя 100 мкл/лунку останавливающего реагента (BioFX, Laboratories, Мериленд, США), и проводили детекцию цвета на $A_{630\ нм}$.

В. Анализ методом проточной цитометрии.

Человеческие Т-клетки Jurkat, человеческие МКПК или МКПК яванского макака дважды промывали окрашивающим буфером FACS (фосфатно-солевой буфер, содержащий 1% фетальной бычьей сыворотки), а затем суспендировали в окрашивающем буфере FACS до конечной концентрации 5×10^6 клеток/мл. 100 мкл клеток добавляли в 96-луночный планшет для тканевого культивирования с U-образным дном (№ 353077, Becton Dickinson) и добавляли 100 мкл гибридомных супернатантов или разведенных очищенных mAb. После 30 мин инкубации на льду клетки дважды промывали окрашивающим буфером FACS и после этого окрашивали конъюгированным с FITC или аллофикоцианином (APC) козьим антимышиным антителом IgG (№ 1012-11, Southern Biotech) при разведении 1:300 в течение 30 мин. После двукратного промывания окрашивающим буфером FACS проводили анализ клеток методом проточной цитометрии FACSCalibur (BD Biosciences). Данные анализировали при помощи программного обеспечения FlowJo (Tree Star, Inc.).

С. Анализ активации Т-клеток человека.

Человеческую кровь набирали в гепаринизированные шприцы и выделяли МКПК при помощи Leucosep (Greiner Bio-one, кат. № 227290P) и Ficoll Paque Plus (GE Healthcare Biosciences, кат. № 95038-168) согласно рекомендациям производителя. Клетки промывали в среде RPMI, содержащей 10% ФБС, дополненной GlutaMax (Gibco, кат. № 35050-061), пенициллином и стрептомицином (Gibco, кат. № 15140-122) и добавляли ~0,2 миллиона суспендированных клеток в 96-луночный планшет с U-образным дном. Анти-CD3 антитела добавляли в концентрации между 10 и 0,01 мкг/мл. После культивирования в течение ~20 ч клетки промывали буфером FACS (0,5% БСА, 0,05% азида Na в PBS). Затем клетки окрашивали анти-CD69-FITC (BD, кат. № 555530), анти-CD25-PE (BD, кат. № 555432), анти-CD4-APC (BD, кат. № 555349) или анти-CD8-APC (BD, кат. № 555369) в буфере FACS, промывали буфером FACS и суспендировали в 100 мкл буфера FACS, содержащего 1 мкг/мл пропидиум йодида. Данные получали при помощи проточного цитометра FACSCalibur и анализировали при помощи FlowJo. Степень активации Т-клеток определяли, сравнивая процентную долю популяции $CD69^+$ и $CD25^+$ в Т-клетках $CD4^+$ или $CD8^+$.

D. Анализ активации Т-клеток яванского макака.

Кровь яванских макак набирали в гепаринизированные пробирки. Красные кровяные тельца дважды лизировали буфером для лизиса красных кровяных телец АСК (0,874% NH_4Cl, 0,1% $KHCO_3$, 0,00368 двунатриевой соли ЭДТУ). Клетки промывали в среде RPMI, содержащей 10% ФБС, дополненной GlutaMax (Gibco, кат. № 35050-061), пенициллином и стрептомицином (Gibco, кат. № 15140-122) и добавляли ~0,2 миллиона суспендированных клеток в 96-луночный планшет с U-образным дном. Анти-CD3 антитела добавляли в концентрации 10 мкг/мл. После культивирования в течение ~20 ч клетки промывали буфером FACS (0,5% БСА, 0,05% азида Na в PBS). Затем клетки окрашивали анти-CD69-FITC (BD, кат. № 555530), анти-CD25-PE (BD, кат. № 555432), анти-CD4-APC (BD, кат. № 551980) в буфере FACS, промывали буфером FACS и суспендировали в 100 мкл буфера FACS, содержащего 1 мкг/мл пропидиум иодида. Данные получали при помощи проточного цитометра FACSCalibur и анализировали при помощи FlowJo. Степень активации Т-клеток определяли, сравнивая процентную долю популяции $CD69^+$ и $CD25^+$ в Т-клетках $CD4^+$.

Получение вариантов анти-CD3 антител.

А. Клонирование и секвенирование перекрестно-реактивных с человеком/яванским макаком гибридом мышиного CD3εγ.

Общую РНК выделяли из клеток мышиной гибридомы при помощи набора RNeasy (Qiagen), а первую цепь кДНК синтезировали, используя набор Superscript III RT (Invitrogen). Гены антитела амплифицировали при помощи ПЦР с высокоточной полимеразой Taq со смесью 5' вырожденных праймеров и 3' Cγ-, Cκ-, Cλ-специфическими праймерами. Продукты ПЦР очищали, а вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела получали путем секвенирования продукта ПЦР. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела расщепляли подходящими рестрикционными ферментами и клонировали в соответствующие экспрессионные векторы pRK. Мышиные антитела экспрессировали в клетках 293.

B. Гуманизация.

Последовательности перекрестно-реактивных гибридом CD3εγ человека/яванского макака выравнивали относительно наиболее гомологичных человеческих консенсусных или зародышевых вариабельных доменов легкой и тяжелой цепей (фиг. 7). Консенсусная последовательность под названием mu40G5c была получена из вариабельных доменов легкой и тяжелой цепи родственных гибридомных клонов (фиг. 7). Гипервариабельные области (HVR) были встроены в легкие и тяжелые человеческие акцепторные каркасные области для получения гуманизированных CDR-графтов (см., например, фиг. 8A-8F). Гуманизированные варианты оценивали в форме фрагментов Fab или в виде IgG. Для графтов использовали позиции домена VL 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) и позиции домена VH 26-35 (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) (фиг. 8A-8F). Также были получены и исследованы в отношении аффинности связывания дополнительные варианты, которые содержали различные комбинации одной или более мышиных верньерных позиций (см., например, фиг. 9A-9F). Остатки мышиного вариабельного домена в выбранных верньерных позициях были включены в конечную гуманизированную последовательность на основании их способности улучшать аффинность связывания. Аффинности моновалентного связывания для выбранных гуманизированных антител в отношении разных антигенов CD3ε приведены на фиг. 10. Аффинности связывания в отношении вариантов гуманизированного анти-CD3 антитела 38E4 (38E4v1-38E4v9) и 40G5c приведены на фиг. 11.

C. Картирование паратопов.

Каждый остаток в HVR-L3 и HVR-H3 из hu38E4 отдельно заменяли аланином, применяя мутагенез по Кункелю. Кроме того, позиция 95 в HVR-H3 также была заменена серином, треонином или глутаматом. Варианты с такими одиночными точечными мутациями были экспрессированы в виде Fab в клетках HER293 и предварительно исследованы при помощи одноциклового кинетического метода на Biacore T100. Отобранные варианты были масштабированы и очищены для осуществления традиционного многоциклового кинетического метода. В случае одноцикловой кинетики сенсорные чипы Biacore Series S CM5 иммобилизовали с античеловеческими антителами к Fab (набор для захвата человеческих Fab, GE Healthcare). Проводили захват каждого Fab из культурального супернатанта и последовательно инъецировали возрастающие концентрации (в диапазоне от 3 до 250 нМ в буфере HBSP) человеческого CD3εγ при скорости потока 30 мкл/мин в ходе одного цикла анализа без восстановления поверхности между инъекциями; каждому циклу соответствовало 10 мин диссоциации. В случае традиционной многоцикловой кинетики CD3εγ человека, CD3εγ яванского макака или 27-мерный пептид иммобилизовали на сенсорном чипе Biacore Series S CM5 при помощи набора для сопряжения аминов от Biacore. Серийные 3-кратные разведения каждого варианта Fab инъецировали при скорости потока 30 мкл/мин. Каждый образец анализировали согласно протоколу 3-минутной ассоциации и 3-минутной диссоциации. В обоих способах чипы Biacore восстанавливали, применяя 10 мМ глицина (pH 1,7). Ответ связывания корректировали при помощи вычитания фона, а для кинетического анализа применяли 1:1 модель Лэнгмюра с одновременной подгонкой $k_{асс}$ и $k_{дисс}$. Влияние этих мутаций, обобщенное на фиг. 12, указывает на то, что остаток легкой цепи R96 и остатки тяжелой цепи Y97, R99 и F100b играют важную роль в связывании CD3εγ.

D. Картирование эпитопов CD3.

В $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc вводили аланиновые мутации, чтобы оценить распознавание эпитопа в случае N-концевого связывания анти-CD3ε антител. Каждый вариант $CD3\varepsilon^{1-27}$-Fc иммобилизовали на планшетах Nunc Maxisorp в течение ночи в PBS в концентрации 2 мкг/мл при 4°C. После блокирования планшетов 2% молочным порошком в PBS, содержащем 0,05% Твин 20, в течение 1 ч в каждую лунку добавляли 100 мкл 3 нМ анти-CD3ε и оставляли для связывания в течение 1 ч при 25°C. После 6 промывок PBS, содержащим 0,05% Твин 20, выявляли связывание антитела путем добавления вторичного антитела к мышиному IgG-HRP, как проиллюстрировано на фиг. 13A.

CD3εγ субклонировали в фагмиду M13, которая содержит C-концевую метку gD, за которой следует янтарный стоп-кодон так, чтобы он мог быть представлен на фаге или экспрессирован в несупрессорном штамме E. coli. Эту фагмиду CD3εγ применяли в качестве матрицы для создания одиночных аланиновых мутаций в CD3ε методом мутагенеза по Кункелю. Каждый аланиновый мутант CD3ε, представленный на фаге, подтверждали путем секвенирования ДНК, выделяли из одиночной колонии, выращивали в течение ночи в 2YT/Carb плюс хелперный фаг KO7 и очищали методом преципитации ПЭГ. Влияние аланиновой мутации в CD3εγ на связывание анти-CD3 антитела оценивали при помощи фагового метода ИФА. Каждое анти-CD3 антитело иммобилизовали на планшете NUNC maxisorp в концентрации

2 мкг/мл в PBS-буфере в течение ночи при 4°C. В планшет добавляли очищенный фаговый супернатант, представляющий аланиновый вариант CD3εγ (1,0 ОП450), и оставляли для связывания при комнатной температуре с встряхиванием в течение 1 ч. После промывки связанный фаг выявляли при помощи анти-M13-HRP (GE Healthcare кат. № 45-001-419). Связывание каждого аланинового варианта CD3εγ сравнивали со связыванием фага CD3εγ дикого типа (фиг. 13B). Для аланиновых вариантов, которые оказывали влияние на связывание анти-CD3 антитела, проводили дополнительные исследования, оценивая связывание в зависимости от концентрации фага (фиг. 13C).

Чтобы количественно оценить влияние аланиновых мутаций в CD3 на связывание антитела, выбранные аланиновые мутанты CD3 экспрессировали в несупрессорном штамме E. coli. Проводили захват секретированных вариантов CD3εγ из неочищенной периплазматической фракции при помощи анти-CD3 антитела UCHT1v9. UCHT1v9 иммобилизовали на чипе CM5 serios S путем аминного сопряжения, используя набор для захвата антитела против человеческого IgG (Fc) (BR-1008-39) от GE Healthcare. ППР-измерения проводили на инструменте Biacore 4000 с применением программного обеспечения для оценки кинетики. Чтобы измерить аффинность моновалентного связывания, применяли биспецифические анти-CD3 антитела, в которых одно плечо представляло анти-CD3, предназначенное для исследования, а другое плечо распознавало нерелевантный антиген. Биспецифические анти-CD3 антитела проводили через иммобилизованный супернатант в концентрационной серии двукратных разведений от 0,39 до 100 нМ. Результирующую кинетику (фиг. 13D) измеряли и оценивали при помощи программного обеспечения Biacore 4000 BIAevaluation (код продукта 28-9664-57).

E. Структурное картирование связывающего участка CD3ε .1.

Hu38E4.v1 Fab.

Hu38E4.v1 Fab, растворенный в 0,15 MNaCl, 25 мМ трис, pH 7,5 в концентрации 10 мг/мл, и с 2-кратным молярным избытком (1 мг) пептида CD3ε, QDGNEEMGGITQTPYK (SEQ ID NO: 284) фиг. 14A), смешивали и проводили кристаллизационные исследования. Начальный скрининг проводили с разреженной матрицей из осаждающих агентов в формате диффузии паров в сидячей капле. Оптимизированные кристаллы выращивали из 1:1 смеси с резервуарным раствором, содержащим 70% об./об. метилпентадиола и 0,1 М буфера ГЭПЭС при pH 7,5. Резервуар использовали в качестве криопротектора. Кристаллы охлаждали до криогенной температуры путем быстрого окунания в жидкий азот.

Дифракционные данные для совместного кристалла hu38E4.v1 Fab и пептида CD3ε получали на оси пучка усовершенствованного источника фотонов 22ID, используя детектор MAR300 CCD. Записанные дифракционные данные объединяли и пересчитывали, используя программу HKL2000.

Структуру фазировали методом молекулярного замещения (M3), используя программу Phaser. Поисковой моделью M3 была субъединица Fab, полученная из кристаллической структуры комплекса HGFA/Fab (код PDB: 2R0L). Пептид CD3ε был встроен в структуру на основании карты Fo-Fc. Структуру впоследствии корректировали при помощи программ REFMAC5 и PHENIX, используя максимальное сходство целевых функций, анизотропный индивидуальный B-факторный корреляционный анализ и корреляционный анализ МНК для достижения конвергентности. Данные и статистика по корректировке приведены в табл. 3A.

Таблица 3A

Получение данных и статистика корректировки для комплекса hu38E4.v1/CD3ε

Пространственная группа	P3221
Элементарная ячейка	a=73,2Å, b=73,2Å,c=183,7Å α=90° β=120° γ=90°
Разрешение	50,0 - 1,95 Å
Общее количество отражений	42632 (4188)[1]
Полнота (%)	100 (100)
Избыточность	19,7 (8,3)
I/σ	7,1 (3,0)
Rсим[2]	0,112 (0,812)
Диапазон разрешения	50 - 1,95 Å
Rкрист[3] / Rсвоб[4]	0,152/0,185
Неводородные атомы	3960
Молекулы воды	446
Среднее B, всего	21,97
Среднее B, белок	20,63
Среднее B, вода	32,27
с.к.о. длин связей	0,009 Å
с.к.о. углов	1,258°

[1]Величины в скобках приведены для поверхности наибольшего разрешения, которая соответ-

ствует 2,02-1,95 Å.

[2]$R_{сим} = \Sigma|I_{hi} - I_h|/\Sigma I_{hi}$, где I_{hi} - нормированная интенсивность i-го сходного по симметрии наблюдения отражения h, а I_h - средняя величина.

[3]$R_{крист} = \Sigma_h|F_{o,h} - F_{c,h}|/\Sigma_h F_{o,h}$, где $F_{o,h}$ и $F_{c,h}$ - наблюдаемые и рассчитанные амплитуды структурного фактора для отражения h.

[4]Величина $R_{своб}$, рассчитанная для 5% случайно выбранных отражений, не включена в корректировку.

Кристаллическую структуру комплекса hu38E4.v1 и пептида Fab/CD3ε определяли при разрешении 1,9 Å. Структура показывает, что пептид CD3ε делает небольшой поворот и глубоко входит в углубление между тяжелой и легкой цепями 38E4.v1 Fab (фиг. 14B и 14C). Связывание занимает 666 $Å^2$ открытой для растворителя площади поверхности между пептидом и фрагментом Fab и задействует сложный комплекс гидрофобных, водородных и ионных взаимодействий (фиг. 14D). N-концевое пироглутаматное (pyroglu) кольцо располагается напротив Tyr33 тяжелой цепи и образует водородную связь с His35 тяжелой цепи в HVR-H1. Объемная боковая цепь остатка F100b в HVR-H3 надлежащим образом ориентирует His35 для взаимодействия с пироглутаматом и объясняет отсутствие связывания в случае замены F100b на аланин - остаток с небольшой боковой цепью. Кроме того, в соответствии с результатами аланинового сканирования R96 в CDR-L3 образует ключевую водородную связь с карбоксильной группой в пироглутамате, в то время как Y97 в CDR-H3 образует водородную связь с Met7 пептида CD3ε (фиг. 14E). Интересно, что хотя замещение аланином в R99 в CDR-H3 оказывает сильное влияние на связывание антигена, структура показывает, что боковая цепь направлена в сторону от пептида CD3ε и не участвует в каких-либо взаимодействиях с пептидом. Вместо этого, R99 образует сильные контакты с несколькими остатками в CDR-H3, включая водородную связь с D101 и гидрофобную упаковку напротив Y100a, которая дополнительно влияет на верньерный остаток LC Y49 (фиг. 14F). Вероятно, эти взаимодействия являются важными для поддержания и общего упорядочения петель CDR в 38E4.v1 Fab благодаря созданию ключевого центрального углубления между тяжелой и легкой цепями, делающего возможным связывание пептида CD3ε.

На фиг. 14G определены все остатки 38E4.v1 Fab, расположенные в пределах 5 Å от пептида CD3ε. Эти контактирующие с антигеном остатки являются идентичными для hu38E4.v1 и hu40G5c, за исключением того, что остаток G96 в hu38E4.v1 является остатком серина (S96) в hu40G5 (см. фиг. 14H, которая иллюстрирует расположение контактного остатка G96 в hu38E4.v1).

Контакты между анти-CD3 (38E4.v1) и пептидом CD3εγ рассчитывали на основании аланинового сканирования. Эпитопы, распознаваемые анти-CD3 38E4v1, представляют собой контакты на расстоянии 3,5 ангстремов или менее, как показано ниже в табл. 3B. По результатам этого анализа было обнаружено, что эпитопы Gln1 (PCA1, пироглутаминовая кислота), Asp2, Glu6 и Met7 из CD3 являются важными контакт-образующими остатками с паратопами вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи антитела к CD3.

Таблица 3B

Контакты CD3 для комплекса hu38E4.v1/CD3ε

Цепь антитела	**Остатки**	**Название атома**	**Атом**	**Пептид CD3**	**Остатки**	**Название атома**	**Атом**	**Расстояние**
/L/	96(ARG)	NH2	N	**/A/**	**1(PCA)**	**O**	**O**	2,76
/H/	35(HIS)	NE2	N	/A/	1(PCA)	OE	O	2,85*
/L/	96(ARG)	NH1	N	**/A/**	**1(PCA)**	**O**	**O**	2,9
/L/	96(ARG)	CZ	C	/A/	1(PCA)	O	O	3,24
/H/	33(TYR)	CG	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,27
/L/	96(ARG)	NH2	N	/A/	1(PCA)	OE	O	3,28
/H/	100(TYR)	CD1	C	/A/	1(PCA)	O	O	3,33
/H/	33(TYR)	CB	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,34
/L/	96(ARG)	NH2	N	/A/	1(PCA)	CD	C	3,35
/H/	33(TYR)	CD2	C	/A/	1(PCA)	OE	O	3,44
/H/	50(TRP)	CH2	C	/A/	1(PCA)	N	N	3,45
/H/	33(TYR)	CD2	C	/A/	1(PCA)	CD	C	3,47
/H/	50(TRP)	CZ3	C	/A/	1(PCA)	N	N	3,48
/L/	**94(LEU)**	**N**	**N**	/A/	2(ASP)	OD1	O	2,71
/H/	50(TRP)	CH2	C	/A/	2(ASP)	OD1	O	3,23
/L/	92(PHE)	O	O	/A/	2(ASP)	CB	C	3,44
/H/	100(TYR)	CE1	C	/A/	2(ASP)	O	O	3,48
/L/	**91(SER)**	**O**	**O**	**/A/**	**3(GLY)**	**N**	**N**	2,88
/L/	27(ASN)d	ND2	N	**/A/**	**3(GLY)**	**O**	**O**	2,96
/L/	**92(PHE)**	**O**	**O**	**/A/**	**3(GLY)**	**N**	**N**	3,22

/L/	32(TYR)	OH	O	/A/	3(GLY)	O	O	3,3
/L/	32(TYR)	CZ	C	/A/	3(GLY)	O	O	3,42
/L/	32(TYR)	CE2	C	/A/	3(GLY)	O	O	3,42
/L/	91(SER)	O	O	/A/	3(GLY)	CA	C	3,49
/L/	**92(PHE)**	**O**	**O**	**/A/**	**4(ASN)**	**N**	**N**	2,81
/L/	27(ARG)f	NH1	N	**/A/**	**4(ASN)**	**O**	**O**	3,06
/L/	92(PHE)	O	O	/A/	4(ASN)	CB	C	3,11
/L/	92(PHE)	CZ	C	/A/	4(ASN)	OD1	O	3,43
/L/	32(TYR)	OH	O	/A/	6(GLU)	OE1	O	2,58*
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	OE2	O	2,74*
/L/	27(ARG)f	NH1	N	**/A/**	**6(GLU)**	**O**	**O**	2,77
/L/	27(ASN)d	ND2	N	**/A/**	**6(GLU)**	**O**	**O**	3,04
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,2
/L/	30(LYS)	CD	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,35
/L/	30(LYS)	NZ	N	/A/	6(GLU)	CD	C	3,36
/H/	100(TYR)	CE2	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,4
/H/	98(SER)	CA	C	/A/	6(GLU)	OE2	O	3,42
/H/	100(TYR)	OH	O	/A/	6(GLU)	CB	C	3,44
/L/	32(TYR)	CZ	C	/A/	6(GLU)	OE1	O	3,47
/H/	97(TYR)	OH	O	**/A/**	**7(MET)**	**N**	**N**	2,87
/L/	27(ARG)f	NE	N	**/A/**	**7(MET)**	**O**	**O**	2,95
/H/	97(TYR)	OH	O	/A/	7(MET)	CB	C	3,49
/L/	27(ARG)f	CD	C	/A/	7(MET)	O	O	3,5

*Представляет водородное связывание между двумя боковыми цепями.
Залитые серым ячейки представляют подтвержденные контакты водородного связывания.

Выделенные жирным контакты представляют собой водородные связи между боковыми цепями и остовами основной цепи.

2. SP34v52 Fab.

SP34v52 Fab растворяли в 0,25 М NaCl, 25 мМ МЭС, pH 5,5, в концентрации 10 мг/мл. Начальный скрининг проводили с разреженной матрицей (PEGII, Qiagen) в формате диффузии паров в сидячей капле. Центр кристаллизации находился в капле в резервуаре, содержащем 0,2 М $CaCl_2$, 0,1 М ГЭПЭС, pH 7,5, и 30% мас./об. ПЭГ 4000. Оптимизированные кристаллы выращивали из смеси 2 мкл белка и 2 мкл резервуарного раствора, содержащего 20-23% м/об ПЭГ 3350, 0,1 МГЭПЭС, pH 7,2, 0,1 М $CaCl_2$. Использовали метод диффузии паров в сидячей капле, а конечную кристаллизационную каплю инкубировали при 18°С.

Дифракционные данные для SP34v52 Fab получали на оси пучка источника фотонов Стэндфордского синхротрона 12-2, используя детектор PILATUS. Записанные дифракционные данные затем объединяли, используя программу XDS, и пересчитывали, используя программу SCALA. Структуру фазировали методом молекулярного замещения (М3), используя программу Phaser. Поисковой моделью М3 была субъединица Fab, полученная из кристаллической структуры комплекса HGFA/Fab (код PDB: 2R0L). Пептид CD3ε был встроен в структуру на основании карты F_o-F_c. Структуру впоследствии корректировали при помощи программ REFMAC5 и PHENIX, используя максимальное сходство целевых функций, анизотропный индивидуальный В-факторный корреляционный анализ и корреляционный анализ МНК для достижения конвергентности. Данные и статистика по корректировке приведены в табл. 4.

Таблица 4

Получение данных и статистика корректировки для SP34v52

Пространственная группа	P622
Элементарная ячейка	a=b=146,3Å, c=80,1Å α=90° β=90° γ=120°
Разрешение	50,0 - 2,50 Å
Общее количество отражений	18004 (170)[1]
Полнота (%)	100 (100)
Избыточность	19,3 (19,7)
I/σ	24,0 (3,6)
Rсим[2]	0,127 (0,896)
Диапазон разрешения	50 - 2,50 Å
Rкрист[3] / Rсвоб[4]	0,152/0,185
Неводородные атомы	3451
Молекулы воды	123
Среднее B, общее	29,59
Среднее B, белок	29,81
Среднее B, вода	22,47
с.к.о. длин связей	0,007 Å
с.к.о. углов	1,163°

[1]Величины в скобках приведены для поверхности наибольшего разрешения, которая соответствует 2,51-2,50 Å.

[2]$R_{сим} = \Sigma|I_{hi} - I_h|/\Sigma I_{hi}$, где I_{hi} - нормированная интенсивность i-го сходного по симметрии наблюдения отражения h, а I_h - средняя величина.

[3]$R_{крист} = \Sigma_h|F_{o,h} - F_{c,h}|/\Sigma_h F_{o,h}$, где $F_{o,h}$ и $F_{c,h}$ - наблюдаемые и рассчитанные амплитуды структурного фактора для отражения h.

[4]Величина $R_{своб}$, рассчитанная для 5% случайно выбранных отражений, не включена в корректировку.

На фиг. 14I-14L приведено сравнение кристаллических структур hu38E4.v1 и SP34v52 Fab в такой же ориентации. Когда пептид CD3ε накладывался на SP34v52 Fab в такой же ориентации, что и hu38E4.v1, наблюдали чистые стыки пептида с SP34v52 (фиг. 14L). Было обнаружено, что остатки HVR-H2 R50 и R52 из SP34v52, которые не присутствовали в hu38E4.v1 или hu40G5c, являются важными для связывания CD3 со стороны SP34v52 (фиг. 14L). Эти данные демонстрируют, что hu38E4.v1 и hu40G5c связываются с CD3 способом, отличным от SP34v52.

Кристаллическая структура hu38E4.v1 в комплексе с N-концевым пептидом CD3εγ проиллюстрирована на фиг. 14M и 14N. На фиг. 14M приведено увеличенное изображение ключевых межмолекулярных взаимодействий, вовлеченных в образование контакта с шестым остатком в CD3εγ. Увеличенное изображение на фиг. 14N иллюстрирует пространственную модель комплекса Fab/пептид CD3, в которой пятый остаток полностью направлен в сторону от участка взаимодействия. Шестой участок, как показано, вовлечен во взаимодействия с Fab и направлен к активному участку.

Пример 2. Получение и отбор Т-клеточно-зависимых биспецифических (TDB) антител.

Одним из подходов применения высокого цитотоксического потенциала Т-клеток в уничтожении опухолевых клеток стало применение Т-клеточно-зависимых биспецифических (TDB) антител. Сообщалось о благоприятных клинических ответах в случае молекул, таких как нацеленный на В-клетки блинатумомаб - CD19/CD3-6h специфическое антитело BiTE. Однако терапевтические перспективы многих форм биспецифических антител были ограничены недостатками, включающими неблагоприятную фармакокинетику (ФК), токсичность и/или проблемы в производстве. Соответственно, сначала были получены и охарактеризованы анти-CD3 TDB-антитела, имеющие разные комбинации анти-CD3 плеч и плеч, направленных против опухолевых антигенов (например, анти-CD20, анти-FcRH5, анти- HER2, анти-LYPD1, анти-LY6EE, анти-LY6G6D, анти-PMEL17, анти-CD19, анти-CD22, анти-CD33, анти-CD79A, анти-CD79B, анти-EDAR, анти-GFRA1, анти-MRP4, анти-RET, анти-Steap1, анти-TenB2), полученные в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину. Неожиданно было обнаружено, что конкретные комбинации анти-CD3 плеч и плеч, направленных против опухолевых антигенов, приводили к получению TDB, демонстрирующих благоприятную активность по сравнению с другими TDB.

TDB-антитела получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину как человеческий IgG1, как было описано ранее (Atwell et al., J. Mol. Biol. 270:26-35, 1997). Половинки антител экспрессировали в E. coli или клетках яичников китайского хомяка (CHO), очищали методом аффинной

хроматографии с протеином А и соответствующие половинки пар антител отжигали in vitro, как было описано ранее (Spiess et al., Nat. Biotechnol. 2013). Если получение TDB-антитела проводили в клетках CHO, антитело могло содержать мутацию агликозилирования, например, в остатке N297 (например, N297G), так, что TDB-антитело представляло собой вариант с отсутствием эффекторной функции и было не способно инициировать антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). Фигура 15 иллюстрирует схему получения CD3/CD20 TDB.

После отжига CD3/CD20 TDB очищали методом хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC) и исследовали методом аналитической гель-фильтрации, масс-спектрометрии и электрофореза в полиакриламидном геле. Очищенные антитела давали одиночный пик (>99% сигнала) при гель-фильтрации менее чем с 0,2% агрегатов. Методом масс-спектрометрии не было выявлено гомодимеров. Анти-CD20 плечи, исследуемые в генерации CD3/CD20 TDB, включали 2H7v16, 2H7v114, 2H7v511 и GA101. Анти-CD3 плечи, исследуемые в генерации CD3/CD20 TDB, включали UCHT1v1, UCHT1v9, UCHT1vM1, 72H6, 13A3, 30A1, 41D9a, SP34v52, 40G5c, 38E4v1-38E4v9, 21B2, 125A1 и 21A9. CD3/CD20 TDB исследовали в отношении связывания с CD3, а также активности, оцениваемой в in vitro анализе уничтожения B-клеток и анализе активации T-клеток.

A. Аффинность связывания.

Аффинность связывания для каждого из CD3/CD20 TDB исследовали методом Biacore или анализа FACS, как описано выше для анти-CD3 антител. Вкратце, для проведения анализа связывания Biacore человеческий CD3εγ иммобилизовали на сенсорном чипе Biacore Series S CM5, используя набор для аминного сопряжения от Biacore, а CD3/CD20 TDB или их Fab-варианты находились в проточной фракции. Для проведения анализа связывания FACS клетки Bjab (в случае B-клеточных антигенов) или клетки Jurkat (в случае антигена CD3) инкубировали с разными концентрациями TDB-антител при 4°C в течение 30 мин, затем клетки промывали и инкубировали со вторым антителом (анти-huIgG-PE; BD Bioscience) еще в течение 15 мин, после чего клетки снова промывали и они были готовы к анализу FACS. Фиг. 16 иллюстрирует результаты in vitro анализа связывания FACS для CD3/CD20 TDB. Результаты демонстрируют, что конкретные комбинации анти-CD3 плеча антитела и плеча, направленного против опухолевого антигена (например, анти-CD20 плеча), приводили к получению TDB-антител с более благоприятными связывающими свойствами. Фиг. 17 иллюстрирует аффинность моновалентного и бивалентного связывания для этих конкретных CD3/CD20 TDB. В частности, сопряжение 2H7v16 с анти-CD3 плечами (например, UCHT1v9), например, приводило к получению CD3/CD20 TDB, которое демонстрировало неожиданно сильное связывание как с клетками Bjab, так и Jurkat, по сравнению с другими исследуемыми CD3/CD20 TDB, содержащими разные анти-CD20 плечи. Также исследовали аффинность связывания других CD3/CD20 TDB, содержащих 2H7v16 анти-CD20 плечо и разные-CD3 плечи (см. фиг. 18-24).

B. In vitro анализ уничтожения B-клеток и активации T-клеток.

Созданные CD3/CD20 TDB также исследовали в отношении их способности способствовать уничтожению B-клеток и активации цитотоксического эффекта T-клеток. В этих методах анализа линии опухолевых B-клеток (Bjab) получали от ATCC, а МКПК выделяли из цельной крови здоровых доноров методом фиколл-сепарации. В случае необходимости сепарацию CD4+ и $CD8^+$ T-клеток проводили при помощи наборов Miltenyi в соответствии с инструкциями производителя. Клетки культивировали в RPMI1640, дополненной 10% ФБС (Sigma-Aldrich) при 37°C в увлажненном стандартном инкубаторе для культивирования клеток. В случае анализа уничтожения клеток Bjab 20000 клеток Bjab инкубировали с эффекторными клетками, человеческими МКПК (huPBMC) или очищенными T-клетками, в указанном соотношении для каждого анализа, в присутствии различных концентраций TDB-антител в течение времени, указанного для каждого анализа. В случае анализа уничтожения эндогенных B-клеток 200000 человеческих МКПК (huPBMC) инкубировали с различными концентрациями TDB-антител в течение времени, указанного для каждого анализа. В конце каждого анализа живые B-клетки выделяли как B-клетки PI-$CD19^+$ или PI-$CD20^+$ методом FACS, а абсолютное количество клеток получали при помощи гранул FITC, добавленных в реакционную смесь в качестве внутреннего контроля счета. % уничтожения клеток рассчитывали на основании необработанных TDB контрольных образцов. Активированные T-клетки выявляли по поверхностной экспрессии CD69 и CD25.

Разные эффективности полученных TDB-антител с биспецифичностью в отношении CD3 и второй биологической молекулы (в данном случае - CD20) подчеркивают критическое и непредсказуемое влияние обоих плеч антитела в создании типового TDB, обладающего высокой эффективностью (см. фиг. 25-49).

Пример 3. Характеристики типовых CD3/CD20 TDB (CD20 TDB).

Дополнительно были получены характеристики двух типовых CD3/CD20 TDB (CD20 TDB), описанных выше, которые демонстрировали высокую эффективность в in vitro анализе уничтожения B-клеток и активации T-клеток. CD20 плечо каждого TDB-антитела представляло собой анти-CD20 клон 2H7.v16 (см. фиг. 50), в то время как CD3 плечо представляло собой клон UCHT1v9 (см., например, Zhu et al., Int. J. Cancer. 62:319-324, 1995) или перекрестно-реагирующий клон 40G5c яванского макака (см., например, фиг. 51), который обладает сопоставимой активностью.

Материалы и способы.

A. Получение антител.

Т-клеточно-зависимые биспецифические (TDB) антитела получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину как человеческий IgG1, как было описано ранее (Atwell et al., J. Mol. Biol. 270:26-35, 1997). Половинки антител экспрессировали в E. coli, и, следовательно, они были агликозилированными, очищали методом аффинной хроматографии с протеином A и соответствующие половинки пар антител отжигали in vitro, как было описано ранее (Spiess et al. Nat. Biotechnol. 2013). После отжига антитела очищали методом хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC) и исследовали методом аналитической гель-фильтрации, масс-спектрометрии и электрофореза в полиакриламидном геле. Очищенные антитела давали одиночный пик (>99% сигнала) при гель-фильтрации с отсутствием выявляемых агрегатов (фиг. 52A) и отсутствием гомодимеров, выявляемых методом масс-спектрометрии (фиг. 52B).

B. In vitro анализ уничтожения B-клеток и активации T-клеток.

Линии опухолевых клеток получали от ATCC, а МКПК выделяли из цельной крови здоровых доноров методом фиколл-сепарации. Сепарацию CD4+ и $CD8^+$ T-клеток проводили при помощи наборов Miltenyi в соответствии с инструкциями производителя. Клетки культивировали в RPMI1640, дополненной 10% ФБС (Sigma-Aldrich). В случае анализа уничтожения B-клеток живые B-клетки выделяли как B-клетки PI-CD19+ методом FACS, а абсолютное количество клеток получали при помощи гранул FITC, добавленных в реакционную смесь в качестве внутреннего контроля счета. Активированные T-клетки выявляли по поверхностной экспрессии CD69 и CD25. Внутриклеточную индукцию гранзима B выявляли методом FACS. Концентрацию перфорина в среде определяли методом ИФА (eBioscience). Все антитела были приобретены в BD Bioscience.

C. Исследования in vivo эффективности на мышиных моделях.

Гуманизированных мышей NSG и SCID приобретали от Jackson Labs. Трансгенных в отношении человеческого CD20 мышей и трансгенных в отношении человеческого CD3 мышей получали, как было описано ранее (Gong et al., J. Immunol. 174:817-826, 2005 и de la Here et al., J. Exp. Med. 173:7-17, 1991), а вдвойне трансгенных в отношении человеческих CD20/CD3 мышей получали путем скрещивания двух мышей, несущих один трансген. Мышиные модели человеческой лимфомы получали, инъецируя 5×10^6 клеток Bjab-люцифераза, одних или в смеси с 10×10^6 человеческих донорных МКПК в HBSS, подкожно в правый бок 40 самок мышей. Мышей внутривенно обрабатывали базовым раствором или 0,5 мг/кг CD20 TDB через 1 ч после инокуляции и через одну неделю после начальной обработки. Измерение опухолей проводили 1-2 раза в неделю, а массу тела измеряли дважды в неделю вплоть до 7 дней после последней обработки. Если снижение массы не наблюдали, данное животное больше не взвешивали. Если снижение массы составляло более 15% от общей массы тела, пораженную мышь взвешивали ежедневно, и умерщвляли (или помещали под наблюдение ветеринарного врача), если снижение массы превышало 20%. Клинический осмотр проводили дважды в неделю на протяжении исследования, чтобы отслеживать состояние здоровья животных; любое животное с размером или состоянием опухоли, которые отрицательно сказывались на здоровье или активности животного, умерщвляли. В ином случае животных умерщвляли через 6 месяцев после начальной обработки или ели опухоль становилась изъязвленной, или если ее объем превышал 2500 $мм^3$.

Мышиные модели хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) от пациентов получали, как было описано ранее (Bagnara et al. Blood. 117: 5463-5472, 2011). Вкратце, 5×10^5 активированных T-клеток очищали из ХЛЛ МКПК и ретроорбитально инъецировали мышам NSG. После прививания T-клеток ретроорбитально инъецировали 2×10^7 ХЛЛ МКПК. Через 14 дней циркуляцию трансплантированных B- и T-клеток подтверждали методом анализа FACS. Животных с успешным приживлением через 3,5 недели обрабатывали TDB-антителами, вводимыми внутривенно путем инъекции в хвостовую вену. Животных умерщвляли через 6 или 14 дней после обработки. Цельную кровь брали при помощи пункции из ретроорбитального синуса, используя гепаринизированные пипетки, и незамедлительно переносили в гепаринизированные пробирки, пока животные находились под наркозом, или путем терминальной сердечной пункции гепаринизированными шприцами после умерщвления CO_2. Селезенки получали после умерщвления CO_2. В каждом исследовании дважды в неделю проводили клинический осмотр, чтобы отслеживать состояние здоровья животных. Массу тела животных измеряли по меньшей мере раз в неделю. МКПК выделяли после лизиса красных кровяных телец и анализировали методом FACS для B-клеток ($muCD45^+CD19^+$) и T-клеток ($muCD90.2^+CD4^+$ или $muCD90.2^+CD8^+$). Все применяемые антитела были приобретены в BD Biosciences или eBiosciences.

D. ФКФД-исследование яванских макак.

Все исследования с яванскими макаками проводили, используя специально выращенных, наивных яванских макак китайского происхождения. В случае однодозового исследования ФКФД 3 самцам яванских макак вводили одну медленную болюсную BB дозу в 1 мг/кг CD20 TDB; в случае исследования с повторными дозами 4 яванским макакам вводили медленную болюсную BB дозу в 1 мг/кг CD20 TDB один раз в неделю с общим количеством 4 дозы. Цельную кровь или ткани получали в выбранные вре-

менные точки для подсчета В-клеток и Т-клеток методом FACS. Сыворотку получали и хранили при -70С до анализа ИФА для определения количества исследуемого компонента в каждом образце сыворотки. Сывороточные профили концентрация-время по каждому животному использовали для оценки фармакокинетических (ФК) параметров с применением программного обеспечения WinNonlin (Pharsight; Mountain View, CA).

Высококачественное CD20 TDB, полученное в виде полноразмерного гуманизированного IgG, с ФК свойствами традиционного антитела.

Чтобы исследовать нацеливающие свойства, которые могут влиять на эффективность нацеливания на В-клетки со стороны TDB, включая идентичность антигена, размер внеклеточного домена и расстояние между эпитопом и мембраной, создали более 40 разных TDB, нацеленных на эпитопы на CD3ε, CD19, CD20, CD22, CD79a и CD79b. Типовые результаты представлены на фиг. 56I. Заявители обнаружили, что наиболее эффективными TDB были те, которые были нацелены на раковые антигены-мишени с небольшими внеклеточными доменами (ВКД) и эпитопами, расположенными близко к мембране клетки-мишени. Среди наилучших мишеней были CD20, CD79a и CD79b с эффективностью, составляющей примерно 10 нг/мл или 67 пМ для уничтожения нормальных донорных В-клеток аутологичными Т-клетками.

Анти-CD20/CD3 TDB (CD20-TDB) описано в данном документе как подтверждение концепции молекул, демонстрирующее фармакологическую активность этих нацеленных на В-клетки TDB. CD20 TDB получали в виде полноразмерных полностью гуманизированных IgG с естественной архитектурой антитела из бактерий, не содержащих гомодимеров и агрегатов (фиг. 52). Фармакокинетические (ФК) свойства CD20 TDB в организме крыс, вида, который не характеризуется связыванием, напоминают свойства других человеческих антител IgG со временем полужизни примерно 7 дней (фиг. 53).

Уничтожение В-клеток CD20 TDB является Т-клеточно-зависимым через путь гранзим-перфорин.

Чтобы оценить CD20 TDB как потенциальный вид терапии для клеточно-пролиферативных нарушений, таких как $CD20^+$ В-клеточные злокачественные опухоли, сначала исследовали механизм действия биспецифического антитела, рекрутирующего Т-клетки. В отличие от АЗКЦ-активности, которая является основным механизмом действия классической терапии на основе моноклональных антител, для активности CD20 TDB не нужна Fc-область. $F(ab')_2$-часть CD20 TDB сохраняет ту же эффективность, что и полноразмерное IgG CD20 TDB в отношении уничтожения В-клеток (фиг. 54A). CD20 TDB является кондициональным агонистом, для активности которого необходимы экспрессия мишеней, Т-клетки и антитело. Связанная с уничтожением В-клеток активность CD20 TDB является Т-клеточно-зависимой, так как для МКПК, лишенных Т-клеток $CD3^+$, уничтожение В-клеток выявлено не было (фиг. 54B). Экспрессия мишеней необходима для активации Т-клеток, так как отсутствие экспрессии CD20 приводит к отсутствию активированных Т-клеток (фиг. 54C). CD20 TDB способно активировать как Т-клетки $CD4^+$, так и $CD8^+$ согласно данным по индукции CD69 и CD25 на Т-клетках (фиг. 54D). Сопоставимое уничтожение В-клеток может быть достигнуто с любыми Т-клетками в качестве эффекторов, в то время как Т-клетки $CD8^+$ более эффективны в уничтожении клеток BJAB, так как Т-клетки $CD8^+$ приводят к большей степени уничтожения клеток, чем эквивалентное количество Т-клеток $CD4^+$ (фиг. 54C). При этом повышающая регуляция гранзима преобладает в случае Т-клеток $CD8^+$ (фиг. 54E), а в среде методом ИФА были выявлены более высокие уровни высвобождения перфорина и гранзимов A и B (не показаны), связанных с Т-клетками $CD8^+$T (фиг. 54F). Активированные Т-клетки способны пролиферировать (фиг. 55). При этом общее число Т-клеток существенно не увеличилось через 24 ч в присутствии CD20 TDB и В-клеток без добавления цитокинов in vitro, вероятно, из-за культуральных условий. Робастную экспансию Т-клеток действительно наблюдали in vivo в исследованиях эффективности с мышиными моделями и для яванских макак (фиг. 58A и 67C).

CD20 TDB эффективно уничтожает В-клетки лейкоза/лимфомы и аутологичные В-клетки in vitro.

Также исследовали эффективность уничтожения В-клеток CD20 TDB более чем с дюжиной линий В-клеток лейкоза/лимфомы in vitro. Чтобы оценить эффективность CD20-TDB, было отобрано 8 линий, которые представляли клетки с широким диапазоном уровня экспрессии CD20 (фиг. 56B). Показаны кривые доза-ответ для уничтожения В-клеток для 8 линий клеток с МКПК, выделенными из организма здорового донора, в качестве эффекторных клеток (фиг. 56A). Примечательно, что CD20-TDB не демонстрировало активность против клеток SU-DHL1, в которых отсутствует экспрессия CD20. Эффективность CD20-TDB некоторым образом коррелировала с разными уровнями поверхностного CD20, выявляемого методом проточной цитометрии (56A). Тем не менее CD20 TDB дозозависимым образом эффективно уничтожает все 8 линий с EC_{50} в диапазоне от 0,38 до 11 нг/кг в 24-часовом анализе. Степень уничтожения клеток меняется некоторым образом от 60 до 90% с концентрацией до 1000 нг/кг TDB в 24-часовом анализе (фиг. 56C). В общем случае полное уничтожение В-клеток может быть достигнуто с более высокой концентрацией антитела или продленным временем анализа. Клетки SU-DHL-1 включены в анализ уничтожения в качестве отрицательного контроля CD20, в случае которого не наблюдается уничтожение клеток, что демонстрирует необходимость экспрессии мишеней для активности CD20 TDB. Для активности CD20 TDB необходим очень низкий уровень экспрессии мишеней, так как приведенные в данном документе клетки Nalm-6 и SC-1 характеризуются очень низким уровнем поверхностной экс-

прессии CD20 (фиг. 56B). Аффинность моновалентного связывания CD20 TDB в отношении CD20 слабее, чем аффинность бивалентного связывания родительского анти-CD20, с $К_Д$ 54 нМ, определяемой по Скэтчарду. Вместе величина $К_Д$ и эффективность уничтожения B-клеток CD20 TDB, занятость рецепторов, необходимая для активности CD20TDB, составляет менее 0,1%. TDB, полученные для нацеливания на разные B-клеточные антигены, также эффективно опосредуют уничтожение B-клеток, как показано на фиг. 56D, где TDB, нацеленные на 5 разных B-клеточных антигенов, включая CD20 TDB (TDB A: 2H7v16/UCHT1v9), уничтожают от 75 до 90% B-клеток. CD20 TDB может дополнительно опосредовать уничтожение дополнительных B-клеточных линий лимфомы с разной экспрессией поверхностного антигена CD20 (фиг. 56E).

CD20 TDB также является высокоэффективным в уничтожении аутологичных B-клеток, исследуемом с человеческими МКПК, выделенными из периферической крови здоровых доноров (фиг. 56F). На фиг. 56F показаны кривые доза-ответ для уничтожения для 8 случайных доноров, а также обобщающий график для EC_{50} и степени уничтожения B-клеток (фиг. 56G) с 1000 нг/кг антитела в 24-часовом анализе для 30 доноров. Из 30 исследованных образцов от 57 до 96% B-клеток были уничтожены антителом в концентрации до 1000 нг/кг в течение 24 ч с EC_{50} в диапазоне от 0,43 до 135 нг/кг со средней величиной, составляющей менее 3 нг/кг. Степень уничтожения B-клеток в течение 24 ч CD20 TDB очень близка или превышает уничтожение B-клеток анти-CD3/анти-CD19 scFv (фиг. 56H).

CD20 TDB эффективно сокращает количество B-клеток in vivo в мышиных моделях.

Так как исследуемое CD20 TDB не распознает мышиные антигены CD20 и CD3, использовали трансгенных в отношении человеческого CD20 и человеческого CD3 мышей (описанных выше) для получения вдвойне трансгенных в отношении человеческих CD3/CD20 мышей для последующих исследований эффективности in vivo. Как показано на фиг. 57A, вдвойне трансгенные в отношении человеческих CD3/CD20 мыши экспрессируют huCD3ε на поверхности T-клеток $CD4^+$ и $CD8^+$ вдобавок к huCD20 на поверхности B-клеток $CD19^+$ на выявляемых уровнях по сравнению с полученными от человека T- и B-клетками. В случае трансгенных в отношении человеческого CD20 мышей только ритуксимаб может сокращать количество B-клеток, так как CD20 TDB не может активировать мышиные T-клетки без экспрессии человеческого CD3 (фиг. 57B). В то же время в случае вдвойне трансгенных в отношении человеческих CD3/CD20 мышей CD20 TDB способен активировать мышиные T-клетки, экспрессирующие huCD3, и эффективно сокращает количество мышиных B-клеток, экспрессирующих huCD20 (фиг. 57C). CD20 TDB более эффективно сокращает количество B-клеток in vivo, так как в мышиных селезенках через 7 дней после одной BB дозы CD20 TDB в концентрации 0,5 мг/кг было выявлено меньшее количество B-клеток, чем после одной дозы ритуксимаба в концентрации 10 мг/кг. HER2 TDB, которое содержит такое же CD3-плечо, в то время как другое плечо связывается с HER2, использовалось в данном документе в качестве изотипического контроля и не демонстрировало активность в отношении сокращения количества клеток.

Чтобы определить минимальную эффективную дозу CD20 TDB для уничтожения B-клеток вдвойне трансгенных в отношении человеческих CD3/CD20 мышей, мышей обрабатывали одной дозой CD20 TDB, начиная от 0,5 и до 0,00005 мг/кг. Затем производили подсчет B-клеток в крови на Д1 (через 24 ч после дозирования), Д8 и Д15. Снижение числа B-клеток наблюдали на Д1, а сокращение числа B-клеток сохранялось до Д15 после обработки CD20 TDB (фиг. 58A). В соответствии с этими наблюдениями за количеством B-клеток в крови практически полное сокращение числа B-клеток в мышиных селезенках достигалось на Д7 после одной дозы 0,5 мг/кг, в то время как более низкая доза 0,05 мг/кг приводила к частичному сокращению числа B-клеток и приблизительно соответствовала уровню дозы ED_{50} (фиг. 58B). Проводимое в динамике исследование с вдвойне трансгенными мышами показало, что сокращение числа B-клеток в селезенках является практически полным уже через 3 дня после обработки одной дозой 0,5 мг/кг, без существенных признаков восстановления B-клеток до Д14 (фиг. 58A). Как показано на фиг. 58C, CD20 TDB опосредует сокращение числа B-клеток в периферических органах вдвойне трансгенных в отношении huCD20/huCD3 мышей, которое выявляется в крови уже через 2 ч после обработки и сохраняется вплоть до семи дней после обработки. Кроме того, активированные T-клетки $CD8^+$ и $CD4^+$ выявляются в крови в течение 2 ч после введения CD20 TDB, а затем постепенно исчезают в течение двух дней после обработки (фиг. 58D).

Кроме того, CD20 TDB сокращал число B-клеток маргинальной зоны (MZB) (фиг. 59A и 59B) также эффективно, как и фолликулярных B-клеток (FOB) (фиг. 59A и 59C) в мышиных селезенках после одной BB дозы 0,5 мг/кг. По наблюдениям заявителей число B-клеток селезенки снизилось на ~50% относительно исходного уровня на 1 день (24 ч после дозирования) и продолжало быстро снижаться до достижения самого низкого уровня на 3 день, который сохранялся на протяжении исследования. Это резко отличается от предыдущего исследования с ритуксимабом, в котором считалось, что микроокружение играет роль в эффективности ритуксимаба, что позволяет предположить наличие отличного механизма действия CD20 TDB in vivo по сравнению с ритуксимабом. Активацию мышиных T-клеток обычно наблюдают в крови уже через 30 мин после обработки CD20 TDB и, главным образом, в течение первых 24 ч в селезенке (фиг. 59D и 59E). После активации T-клеток наблюдали увеличение числа T-клеток приблизительно на Д2-Д3 (фиг. 59D и 59E) в результате клеточной пролиферации. Ко 2 дню большинство

Т-клеток уже не было CD69-положительными, хотя уровни клеток $CD69^+CD8^+$ продолжали соответствовать диапазону 10-30% в оставшееся время двухнедельного исследования. При этом, возможно, вследствие активации индуцированной гибели клеток число Т-клеток постепенно снижалось после фазы экспансии. В конечном итоге число Т-клеток восстанавливалось после обработки TDB, что позволяет предположить отсутствие ингибиторного эффекта обработки CD20 TDB в случае регенерации мышиных Т-клеток.

Также использовали гуманизированных мышей NSG, чтобы дополнительно подтвердить эффективность CD20 TDB в сокращении числа В-клеток в мышиных моделях и в режиме повторного дозирования. Мыши, принимавшие участие в исследовании, проиллюстрированном на фиг. 60A-60D, содержали 35-80% человеческих клеток $CD45^+$ в периферической крови, а диапазон клеток $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD20^+$ составлял 12-25, 2,1-8,7 и 32-60% соответственно (процентные доли представлены согласно данным по гейтам жизнеспособных лейкоцитов). Типовые примеры этой базовой характеристики приведены на фиг. 60E. Уровни антигенов-мишеней CD3 и CD20 у этих мышей сравнивали с уровнями нормальных человеческих доноров, и оказалось, что они существенно не отличаются (фиг. 60F). Как показано на фиг. 59, гуманизированных мышей NSG обрабатывали тремя еженедельными дозами CD20 TDB в концентрации 0,5 мг/кг. Число В-клеток в крови было снижено на Д7, а на Д21 В-клетки практически не выявлялись (фиг. 60A). Робастное сокращение количества В-клеток также наблюдали в селезенках мышей, обработанных TDB, на Д21 (фиг. 60B). Кроме того, обработка гуманизированных мышей NSG при помощи CD20 TDB стимулировала пролиферацию Т-клеток и приводила к сокращению числа В-клеток, как показано на фиг. 60C. Число Т-клеток $CD8^+$ в крови увеличилось в 10 раз на Д7 и вернулось к исходному значению или ниже на Д14 и Д21 (фиг. 60D). Аналогичную тенденцию наблюдали также для Т-клеток $CD4^+$.

CD20 TDB эффективно уничтожает В-клетки ХЛЛ in vitro и in vivo.

Заявители также исследовали эффективность CD20 TDB в уничтожении В-клеток лейкоза посредством аутологичных Т-клеток от пациентов с ХЛЛ, при котором В-клеточная опухолевая нагрузка обычно высокая, в то время как число Т-клеток низкое, а Т-клеточная функция может быть потенциально нарушена (Riches et al., Semin. Cancer Biol. 20(6):431-438, 2010). МКПК, выделенные из периферической крови девяти пациентов с ХЛЛ, инкубировали с одной высокой дозой в 1000 нг/кг CD20 TDB в течение 48 ч. Как показано на фиг. 61A, CD20 TDB эффективно уничтожает В-клетки ХЛЛ посредством аутологичных Т-клеток. Для двух показанных образцов В-клеточная лейкозная опухолевая нагрузка составляет 70% с 8,4% Т-клеток $CD8^+$ в МКПК для образца пациента № 1 и 80% с 4,4% Т-клеток $CD8^+$ для образца пациента № 2. Очевидно, что с CD20 TDB можно достичь эффективного уничтожения В-клеток при очень низких соотношениях эффектора и мишени (1:8 и 1:18 для 2 показанных образцов). Уничтожение В-клеток ХЛЛ посредством аутологичных Т-клеток со стороны CD20 TDB хорошо коррелирует с числом Т-клеток $CD8^+$ (фиг. 61B). Заявители обнаружили, что содержание Т-клеток существенно варьировалось (между 0,4 и 8% мононуклеарных клеток), и, на удивление, обнаружили, что степень цитолизиса В-клеток по сравнению со значениями до обработки хорошо коррелировала с содержанием Т-клеток. Путем обогащения очищенными Т-клетками $CD8^+$ МКПК ХЛЛ, в которых присутствует очень мало аутологичных Т-клеток, происходило эффективное уничтожение В-клеток лейкоза CD20 TDB Т-клеточно-зависимым образом (фиг. 61C).

CD20 TDB также эффективно сокращает число клеток ХЛЛ-лейкоза, привитого мышам (фиг. 62A). Вкратце, мышам NSG прививали клетки лейкоза пациентов после прививания полученных от пациентов аутологичных активированных Т-клеток, а обработку инициировали после подтверждения устойчивого приживления лейкоза. ИГХ-окрашивание типовых примеров селезенок мышей показало успешное приживление В-клеток лейкоза и аутологичных Т-клеток от пациентов с ХЛЛ у мышей NSG. После обработки одной дозой CD20-TDB в 0,1 или 0,5 мг/кг можно было обнаружить очень малое число В-клеток. Сокращение числа В-клеток также наблюдали при обработке ритуксимабом, в то время как для HER2-TDB, применяемого в качестве изотипического контроля, сокращение числа В-клеток не наблюдали (фиг. 62B).

В контексте прогрессирования опухолей обработка CD20 TDB эффективно предотвращает рост опухолей В-клеточной лимфомы в присутствии человеческих донорных МКПК. У мышей SCID (тяжелый комбинированный иммунодефицит) с трансплантированными человеческими клетками Bjab развивались выявляемые опухоли при обработке базовым раствором или только CD20 TDB на 12 день после инокуляции. Кроме того, трансплантация МКПК замедляла рост опухоли, но у этих мышей развивались выявляемые опухоли на 25 день после инокуляции. Таким образом, CD20 TDB также эффективно предотвращает рост опухолей in vivo в присутствии эффекторных клеток МКПК (фиг. 63).

Для эффективности CD20 TDB необходим очень низкий уровень экспрессии CD20.

Кроме отличных требований в отношении Fc-области антитела для активности CD20 TDB по сравнению с традиционным анти-CD20 и, возможно, отличной зависимости от опухолевого микроокружения, для CD20 TDB также необходим более низкий уровень экспрессии антигена для эффективного уничтожения В-клеток. Для клеток Bjab, которые характеризуются высоким уровнем экспрессии CD20 (фиг. 64A), сопоставимое уничтожение клеток наблюдали с ритуксимабом и CD20 TDB (фиг. 64B). Од-

нако уничтожение клеток Nalm-6, SC-1 и OCI-Ly19 с намного более низким уровнем экспрессии CD20 (фиг. 64A) достигалось только с CD20 TDB, в то время как с ритуксимабом уничтожение клеток выявлено не было (фиг. 64C). Оцененное число копий CD20 для этих клеточных линий с низким содержанием CD20 составляет менее 500 на основании данных связывания по Скэтчарду и FACS по сравнению с клетками BJAB (данные не показаны). Кроме того, аффинность моновалентного связывания CD20-TDB с CD20 составляет ~50-100 нМ, что существенно меньше, чем аффинность 1-5 нМ ритуксимаба (обе определены по Скэтчарду). В целом, эффективность CD20-TDB согласуется с замечанием, что инициация TCR требует только низкой занятости рецепторов, соответствующей 10-100 молекулам (Purbhoo, M.A., et al., Nat Immunol 5:524-530, 2004; Irvine, D.J.,et al., Nature, 419:845-849, 2002; Sykulev, Y., et al., Immunity 4:565-571, 1996).

CD20 TDB активен в присутствии ритуксимаба и стероидов.

Так как ритуксимаб и комбинирование его с химиотерапией широко применяют в лечении B-клеточных злокачественных опухолей в клинических условиях, важно исследовать, как в таком контексте можно использовать CD20 TDB, так как CD20 TDB и ритуксимаб нацелены на один антиген. Заявители использовали ритуксимаб-DANA - неэффекторный вариант ритуксимаба (ритуксимаб, содержащий замены остатков 265 и 297 на аланин (мутации DANA описаны в патентах США № 7332581 и 8219149)), который только связывается с CD20, не обладая при этом активностью, связанной с уничтожением B-клеток, согласно исследованиям на вдвойне трансгенных в отношении человеческих CD20/CD3 мышах (фиг. 64D). Предварительная обработка нормальных донорных B-клеток-мишеней такой инертной молекулой ритуксимаба, которая конкурирует с CD20-TDB за связывание, оказывала минимальный эффект на снижение активности CD20-TDB. При концентрациях ритуксимаба-DANA вплоть до 250 мкг/мл (5000-кратное превышение уровня дозы EC_{50} в 42 нг/кг) наблюдали только умеренные сдвиги в кривых доза-ответ in vitro (менее чем 7-кратное изменение EC_{50}, 42 против 320 нг/кг). Примечательно, что при таком режиме CD20 TDB остается активным. Хотя EC_{50} для CD20-TDB возрастала до ~7 раз при повышении концентрации ритуксимаба-DANA, степень уничтожения B-клеток существенно не менялась (фиг. 65A). Это согласуется с нашими предыдущими открытиями, что для эффективности CD20 TDB требуется очень низкий уровень экспрессии антигена или очень низкая занятость рецепторов. In vitro наблюдения были повторены in vivo с вдвойне трансгенными в отношении CD3/CD20 мышами, которых предварительно обрабатывали 2 или 10 мг/кг белка ритуксимаба-DANA, а после этого стимулировали CD20-TDB. В данном случае мы показываем in vivo, что CD20 TDB остается активным в отношении сокращения числа B-клеток у мышей, предварительно обработанных ритуксимабом-DANA (фиг. 66). Эти результаты свидетельствуют о широких возможностях применения в будущем в комбинированной терапии B-клеточных злокачественных опухолей.

CD20 TDB является рекрутирующим T-клетки антителом, а его эффективность зависит от активации T-клеток. Также было проведено исследование, чтобы узнать, будет ли предварительная обработка стероидами, которые потенциально могут влиять на T-клеточный иммунный ответ, влиять на активность CD20 TDB. In vitro CD20 TDB сохранял активность в отношении уничтожения B-клеток в присутствии высокой концентрации дексаметазона (фиг. 65B).

Доклиническая валидация CD20 TDB в качестве потенциального вида терапии $CD20^+$B-клеточных злокачественных опухолей у яванских макак.

Также проводили первичное исследование ФКФД для CD20 TDB для яванских макак. В однодозовом исследовании, в котором 3 животных однократно внутривенно обрабатывали 1 мг/кг CD20 TDB, наблюдали полное истощение B-клеток в крови (фиг. 67A), а также в селезенках и лимфатических узлах (фиг. 67B и 67C) через 7 дней после обработки антителом. Первичные контрольные данные показаны в виде среднего и стандартного отклонения для 4 обработанных базовым раствором животных (фиг. 67D). Явной потери T-клеток не наблюдали, так как T-клетки $CD8^+$ и T-клетки $CD4^+$ присутствовали на сравнимом или более высоком уровне по сравнению с контролем при расчете в виде % лимфоцитов. Активацию T-клеток выявили в крови через 4 ч после дозирования. Потери T-клеток не наблюдали, а через 7 дней после обработки в крови было выявлено явно большее число T-клеток $CD8^+$ (фиг. 67A).

Также исследовали долгосрочное действие обработки CD20 TDB на иммунные клетки в 4-недельном исследовании с повторными дозами, за которым следовал 8-недельный период восстановления. Определяли число B- и T-клеток в крови 4 обработанных недельной дозой 1 мг/кг животных, а также сывороточную концентрацию CD20 TDB, и строили график для каждого отдельного животного за период в 77 дней (фиг. 68A). У всех 4 животных вскоре после обработки в крови переставали выявляться B-клетки и не появлялись снова, пока сывороточная концентрация CD20 TDB оставалась выше 100 нг/кг (животное 4502 по сравнению с животными 4001, 4002 и 4503). Число T-клеток $CD8^+$, а также, в меньшей степени, T-клеток $CD4^+$ значительно возрастало после первой дозы и постепенно снижалось в пределах 25-150% исходной величины. В целом, CD20 TDB обладает высокой активностью в отношении сокращения числа B-клеток, при этом не подвергая риску T-клетки.

ФК свойства CD20 TDB обобщены на фиг. 68B с данными по сывороточной концентрации CD20 TDB, измеренной в обоих исследованиях. Как показано в случае исследования с повторными дозами, CD20 TDB сохраняло хорошее экспонирование с примерно 17 мл/день/кг во время первого дозирования

(Д0-Д7). Мишень-опосредованный клиренс был более высоким во время первого дозирования (Д0-Д7), так как величина CL снизилась до примерно 6 мл/день/кг во время четвертого дозирования (Д21-28).

Комбинирование CD20 TDB с антагонистом PD-L1 в сингенной опухолевой модели.

Также исследовали in vivo эффективность CD20 TDB в комбинации с антагонистом PD-L1 (мышиным анти-PD-L1 антителом изотипа IgG2a, 25A1, с мутациями DANA) в сингенной опухолевой модели. В этом исследовании для создания сингенной опухолевой модели использовали В-клетки мышиной лимфомы A20-huCD20, которые экспрессируют на клеточной поверхности человеческий CD20 и мышиный PD-L1 (см., например, фиг. 69A). Применяемым CD20 TDB было мышиное 2H7v16/2C11 TDB изотипа IgG2a, вырабатываемое в формате выступ-во-впадину (K&H) (см., например, Atwell et al., J. Mol. Biol., 270:26-35, 1997), где плечо "выступа" представляет собой анти-CD20 2H7v16, плечо "впадины" представляет собой анти-CD3 2C11 (Leo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:1374-8, 1987). Применяемым антагонистом PD-L1 было мышиное анти-PD-L1 антитело изотипа IgG2a с мутациями DANA в Fc-области (замена остатков 265 и 297 на аланин; см., например, патенты США № 7332581 и 8219149).

На день -7 65 мышей Balb/C подкожно инокулировали в правую сторону грудной области 2,5 миллионами клеток A20pRK-CD20-GFP в HBSS в объеме 100 мкл (чтобы не превысить 200 мкл). Мышей оставляли для роста опухолей. Затем мышей взвешивали и проводили измерения 1-2 раза в неделю, пока объем опухолей не достигали среднего значения приблизительно 100-200 мм^3 (приблизительно через 7 дней после инокуляции). Затем животных разделили на следующие четыре группы обработки:

группа 1: 2,5 миллионов A20/CD20, базовый раствор, qwx3, BB, n=9;

группа 2: 2,5 миллионов A20/CD20, анти-CD20xCD3 K&H TDB (мышиное 2H7v16-2C11 IgG2), 0,5 мг/кг, qwx3, BB, n=9;

группа 3: 2,5 миллионов A20/CD20, aPDL1 (25A1, mIgG2a DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ, n=9; и

группа 4: 2,5 миллионов A20/CD20, aPDL1(25A1, mIgG2a DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ + анти-CD20xCD3 K&H TDB (мышиное 2H7-2C11 IgG2), 0,5 мг/кг, qwx3, BB, n=9.

Мышей, не включенных в одну из вышеприведенных групп обработки вследствие отличающегося объема опухолей, умерщвляли. Обработку начинали на день 0, а все дозирования антитела проводили внутривенно в объеме 100 мл, как описано выше.

Опухоли измеряли 1-2 раза в неделю. Массу тела измеряли два раза в неделю вплоть до 7 дней после последней обработки. Если снижение массы не наблюдалось, массу более не измеряли. Если наблюдаемое снижение массы составляло >15%, пораженных мышей взвешивали ежедневно, и умерщвляли, если снижение массы превышало или составляло 20%. Клинический осмотр проводили дважды в неделю на протяжении всего исследования, чтобы отслеживать состояние здоровья животных; любое животное с размером или состоянием опухоли, которые отрицательно сказывались на здоровье или активности животного, умерщвляли.

Как показано на фиг. 69B, комбинированная обработка CD20 TDB с анти-PD-L1 антителом (группа 4) продемонстрировала неожиданный сингенный эффект ингибирования роста опухоли по сравнению с обработкой CD20 TDB, анти-PD-L1 антителом или только базовым раствором.

Комбинирование CD20 TDB с антагонистом PD-1 в сингенной опухолевой модели.

Кроме того, также исследовали in vivo эффективность CD20 TDB в комбинации с антагонистом PD-1 (мышиным анти-PD1 антителом изотипа IgG2, 8F11, с мутациями DANA) в сингенной мышиной модели В-клеточной лимфомы A20/huCD20. В этом исследовании применяемым CD20 TDB было мышиное 2H7v16/2C11 TDB изотипа IgG2a, а применяемым антагонистом PD-1 было мышиное анти-PD-1 антитело изотипа IgG2 с мутациями DANA в Fc-области.

Клетки A20 мышиной В-клеточной лимфомы трансфицировали для экспрессии человеческого CD20 и ЗФБ, после чего проводили сортинг отдельных клеток для клонального отбора и размножения для имплантации. Самок мышей Balb/c (Charles River; Hollister, CA) возрастом 8-10 недель С подкожно инокулировали в правую сторону грудной области 2,5 миллионами клеток A20.hCD20-GFP. Когда объем опухолей достигал среднего значения 100-200 мм^3, мышей случайным образом распределяли по четырем группам обработки (n=9 мышей/группу), а обработку антителом начинали на следующий день 1:

группа 1 (2,5 миллионов A20/CD20, базовый раствор, qwx3, BB);

группа 2 (2,5 миллионов A20/CD20, анти-CD20xCD3 K&H TDB (мышиное 2H7v16-2C11 IgG2), 0,5 мг/кг, qwx3, BB);

группа 3 (2,5 миллионов A20/CD20, анти-PD1 (8F11, mIgG2a DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ); и

группа 4 (2,5 миллионов A20/CD20, анти-PD1 (8F11, mIgG2a DANA), 10 мг/кг, tiwx3, ВБ + анти-CD20xCD3 K&H TDB (мышиное 2H7v16-2C11 IgG2), 0,5 мг/кг, qwx3, BB).

Мышей еженедельно BB обрабатывали базовым раствором или CD20 TDB в дозировке 0,5 мг/кг в течение 3 недель и/или анти-PD-1 антителом в дозировке 10 мг/кг BB во время первого дозирования с последующим ВБ дозированием 3 раза в неделю в течение 3 недель. (N = 9 мышей/группу).

Как показано на фиг. 108A и 108B, комбинированная обработка CD20 TDB с анти-PD-1 антителом (группа 4) продемонстрировала неожиданный сингенный эффект ингибирования роста опухоли по сравнению с обработкой CD20 TDB, анти-PD-1 антителом или только базовым раствором.

Пример 4. Получение и характеристики типовых CD3/FcRH5 TDB (FcRH5 TDB).

Также исследовали способность TDB-антител рекрутировать цитотоксическую активность Т-клеток в отношении уничтожения опухолевых клеток путем распознавания другого антигена клеточной поверхности - FcRH5. В этом случае мы получали и исследовали характеристики анти-CD3 антител, содержащих анти-CD3 плечо и анти-FcRH5 плечо (FcRH5 TDB). Как описано выше, FcRH5 TDB получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG1, как было описано ранее (Atwell et al., J. Mol. Biol. 270:26-35, 1997). Половинки антител экспрессировали в E. coli, очищали методом аффинной хроматографии с протеином А и соответствующие половинки пар антител отжигали in vitro, как было описано ранее (Spiess et al., Nat. Biotechnol. 2013). После отжига FcRH5 TDB очищали методом хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC) и исследовали методом аналитической гель-фильтрации, масс-спектрометрии и электрофореза в полиакриламидном геле, как описано выше. Анти-FcRH5 плечо, применяемое в получении FcRH5 TDB, представляло собой плечо анти-FcRH5 антитела 1G7, содержащее (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 268, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269. Анти-CD3 плечи, исследуемые при получении FcRH5 TDB, включали UCHT1v9, 40G5c и 38E4v1.

Данные FcRH5 TDB исследовали в отношении связывания с Т-клетками $CD8^+$ (связывания CD3), а также активности, оцениваемой in vitro методами анализа цитотоксичности и анализа активации Т-клеток.

A. Аффинность связывания.

Аффинность связывания для каждого из FcRH5 TDB исследовали методом анализа FACS, как описано выше для CD20 TDB. Вкратце, для анализа связывания FACS Т-клетки $CD8^+$ инкубировали с разными концентрациями антител FcRH5 TDB при 4°C в течение 30 мин, затем клетки промывали и инкубировали со вторым антителом (анти-huIgG-PE; BD Bioscience) еще в течение 15 мин, после чего клетки снова промывали, и они были готовы к анализу FACS. Фиг. 70 иллюстрирует результаты in vitro анализа связывания FACS для FcRH5 TDB. Результаты демонстрируют, что конкретная комбинация плеча анти-CD3 антитела 38E4v1 в паре с анти-FcRH5 плечом 1G7 приводит к получению антитела FcRH5 с более высокой аффинностью связывания в отношении эффекторных клеток.

B. In vitro анализ уничтожения клеток-мишеней MOLP-2 и активации Т-клеток.

Созданные FcRH5 TDB также исследовали в отношении их способности способствовать уничтожению FcRH5-экспрессирующих клеток-мишеней MOLP-2 и активации цитотоксического эффекта Т-клеток. In vitro цитотоксичность исследовали методом проточной цитометрии. Клетки-мишени метили CFSE в соответствии с протоколом производителя (Invitrogen, № C34554). Меченные карбоксифлуоресцеин сукцинимидиловым эфиром (CFSE) клетки-мишени и очищенные Т-клетки $CD8^+$ из человеческих МКПК смешивали в соотношении 3:1 с или без TDB в течение 48 ч. Клетки повторно суспендировали в эквивалентном объеме PBS + 2% ФБС + 1 мМ ЭДТУ + пропидиум иодид (PI). Анализ методом проточной цитометрии проводили на FACSCalibur в автоматическом режиме. Число живых клеток-мишеней подсчитывали путем рейтинга на CFSE+/PI отрицательных клетках. Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом: % цитотоксичности (число живых клеток-мишеней мас./об. TDB - число живых клеток-мишеней m/TDB)/(число живых клеток-мишеней мас./об. TDB)×100. Как показано на фиг. 71A и 71B, FcRH5 TDB с UCHT1v9 или 38E4v1 в качестве анти-CD3 плеч демонстрировали робастное in vitro уничтожение клеток-мишеней MOLP-2 по сравнению с FcRH5 TDB, содержащими 40G5c в качестве анти-CD3 плеч.

В случае анализа активации Т-клеток, фиг. 72A-72D демонстрируют, что FcRH5 TDB с UCHT1v9 или 38E4v1 в качестве анти-CD3 плеч были способны робастным образом индуцировать Т-клеточную активность in vitro по сравнению с FcRH5 TDB, содержащими 40G5c в качестве анти-CD3 плеч. В этом анализе клетки-мишени и очищенные Т-клетки $CD8^+$ смешивали в присутствии или отсутствии TDB, а активацию Т-клеток анализировали методом проточной цитометрии. В конце инкубации клетки окрашивали CD8-FITC (BD Bioscience, 555634), CD69-PE (BD Bioscience, 555531) и CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). В альтернативном варианте после поверхностного окрашивания CD8-FITC и CD69-PE клетки фиксировали и пермеабилизировали раствором Cytofix/CytoPerm (BD Bioscience, 554722) и проводили внутриклеточное окрашивание анти-гранзим B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). Активацию Т-клеток оценивали по процентному содержанию клеток $CD8^+CD69^+$, $CD8^+CD107a^+$ и $CD8^+CD69^+$гранзим B^+.

Пример 5. Получение и характеристики типовых CD3/HER2 TDB (HER2 TDB).

Также исследовали способность TDB-антител рекрутировать цитотоксическую активность Т-клеток в отношении уничтожения опухолевых клеток путем распознавания другого антигена клеточной поверхности - HER2. В этом случае получали и исследовали характеристики анти-CD3 антител, содержащих анти-CD3 плечо и анти-HER2 плечо (HER2 TDB). Как описано выше, HER2 TDB получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG1, как было описано ранее (Atwell et al., J. Mol. Biol. 270:26-35, 1997). Половинки антител экспрессировали в E. coli или клетках яичников китайского хомяка (CHO), очищали методом аффинной хроматографии с протеином А, и соответствующие половинки пар антител отжигали in vitro, как было описано ранее (Spiess et al., Nat. Biotechnol. 2013). Если получение TDB-антитела проводили в клетках CHO, антитело содержало мута-

цию агликозилирования, например, в остатке N297 (например, N297G), так, что TDB-антитело представляло собой вариант с отсутствием эффекторной функции и было не способно инициировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). После отжига HER2 TDB очищали методом хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC) и исследовали методом аналитической гель-фильтрации, масс-спектрометрии и электрофореза в полиакриламидном геле, как описано выше. Одно анти-HER2 плечо, применяемое в получении HER2 TDB, представляло собой плечо анти-HER2 антитела hu4D5, содержащее (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271. Были получены дополнительные HER2 TDB для нацеливания на разные области внеклеточного домена (ВКД) HER2. Анти-HER2 антитело 2C4 применяли в качестве анти-Her2 плеча, содержащего (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 593, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 594. Другим анти-HER2 антителом, применяемым в качестве анти-HER2 плеча, было анти-HER2 антитело 7C2, содержащее (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 595, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 596. Другие анти-HER2 плечи, применяемые для получения HER2 TDB, включали аффинные варианты hu4D5 - hu4D5.91A и hu4D5.Y100A (описанные в патенте США 7435797).

Данные HER2 TDB исследовали в отношении связывания с Т-клетками $CD8^+$ (связывания CD3) и клетками SKBR3 (связывания Her2), а также активности, оцениваемой in vitro методами анализа цитотоксичности и анализа активации Т-клеток.

А. Аффинность связывания.

Аффинность связывания для каждого из HER2 TDB исследовали методом анализа FACS, как описано выше для CD20 TDB. Вкратце, для анализа связывания FACS клетки Jurkat (для антигена CD3), человеческие клетки $CD8^+$ (для антигена CD3) или SKBR3 (для антигена Her2) инкубировали с разными концентрациями антител HER2 TDB при 4°C в течение 30 мин, затем клетки промывали и инкубировали со вторым антителом (анти-huIgG-PE, BD Bioscience; или анти-huIgG-AlexaFluor647, Southern Biotech) еще в течение 15 мин, после чего клетки снова промывали, и они были готовы к анализу FACS. Среднее геометрическое значение флуоресценции получали методом проточной цитометрии. Фиг. 73, 76A, 78A-78C, 79A и 80A, 80B иллюстрируют результаты in vitro анализа связывания FACS для HER2 TDB. Несколько плеч HER2, которые связываются с разными областями HER2, исследовали в комбинации с несколькими плечами CD3, которые связываются с разными областями CD3ε, чтобы получить характеристики связывающих свойств для каждой комбинации. На фиг. 76A приведена кристаллическая структура ВКД HER2 и CD3ε и выделены области, с которыми связываются разные плечи HER2 и CD3. Антитело hu4D5 HER2 известно как трастузумаб и связывается с эпитопом в домене IV HER2, который является областью белка, расположенной наиболее близко к мембране. Рекомбинантное гуманизированное мышиное антитело 2C4 (rhuMAb 2C4), также известное как пертузумаб, связывается с эпитопом в домене II HER2, который находится в 50 ангстремах от места связывания hu4D5. Пертузумаб (PERJETA®, Genentech, Inc, South San Francisco) является первым в новом классе агентов, известных как ингибиторы димеризации HER (HDI), а его функция состоит в ингибировании способности HER2 формировать активные гетеродимеры или гомодимеры с другими рецепторами HER (такими как EGFR/HER1, HER2, HER3 и HER4) (Harari and Yarden. Oncogene, 19:6102-6114, 2000; Yarden and Sliwkowski. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2:127-137, 2001; Sliwkowski. Nat. Struct. Biol. 10:158-159, 2003; Cho et al., Nature 421:756-60, 2003; и Malik et al., Pro. Am. Soc. Cancer Res. 44:176-177, 2003). Анти-HER2 мышиное антитело 7C2 связывается с эпитопом в домене I HER2 (публикация согласно PCT № WO 98/17797), который находится в 100 ангстремах от области HER2, связываемой hu4D5 (фиг. 76A).

Кроме того, исследовали аффинность связывания HER2 TDB с несколькими анти-CD3 плечами. Одно из данных анти-HER2 плеч комбинировали с высокоаффинными, нацеленными на человеческий CD3 плечами, такими как SP34 и 38E4v1. Другие комбинации HER2 TDB включали низкоаффинные, нацеленные на человеческий CD3 плечи 40G5c или нацеленное на мышиный CD3 плечо 2C11. UCHT1v9 со своим анти-CD3 плечом и hu4D5 со своим анти-HER2 плечом, называемые в данном документе HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) или HER2 TDB, сравнивали с анти-HER2 антителом трастузумабом и фрагментами трастузумаб-Fab в конкурентном анализе по Скэтчарду (Ramirez-Carrozzi et al., Nature Immunology. 12:1159-1166, 2011). В этом анализе связывание с SKBR-3 определяли по конкурентному связыванию Fab ^{125}I-трастузумаба с трастузумабом, трастузумабом-Fab или биспецифическим HER2 TDB. Фиг. 74A иллюстрирует результаты in vitro конкурентного анализа по Скэтчарду для HER2 TDB.

В. In vitro анализ уничтожения клеток-мишеней SKBR3 и MCF7 и активации Т-клеток.

Комбинации HER2 TDB одного из трех анти-HER2 плеч (hu4D5, 2C4 и 7C2) с любым высокоаффинным 38E4v1 или низкоаффинным 40G5c анти-CD3 плечом исследовали in vitro в отношении их способности опосредовать целевое уничтожение экспрессирующих HER2 клеток SKBR3 или MCF7 (фиг. 77). In vitro активность hu4D5 TDB с любым анти-CD3 плечом оказалась более эффективной, чем в случае 2C4 и 7C2 TDB в отношении опосредования максимального уничтожения клеток SKBR3 и MCF7 согласно полученным значениям EC_{50} (фиг. 78). Эта активность уничтожения также зависела от приме-

няемого плеча CD3. Комбинация анти-CD3 плеча 38E4v1 с любым из анти-HER2 плеч hu4D5, 2C4 или 7C2 была более эффективной, чем комбинации 40G5c HER2 TDB (фиг. 79). Дополнительно исследование комбинаций 6 HER2 TDB выявило, что их активность в отношении целевого уничтожения клеток не зависит от уровня экспрессии HER2 в клетках-мишенях. Фиг. 80 иллюстрирует, что HER2 TDB не проявляли избирательности в отношении клеток-мишеней SKBR3 с высокой экспрессией HER2 по сравнению с клетками-мишенями MCF7 с низкой экспрессией HER2. Вместе с тем, активность HER2 TDB зависела от аффинности анти-HER2 плеча в отношении HER2 (фиг. 81). Низкоаффинные HER2 TDB сохраняли активность в случае клеток MCF7 с низкой экспрессией HER2 и были неспособны избирательно уничтожать клетки SKBR3 с амплифицированным HER2 (фиг. 82).

Также HER2 TDB исследовали в отношении специфичности анти-HER2 в отношении соответствующих эпитопов HER2. Уничтожающая активность hu4D5-40G5c HER2-TDB была ограничена при комбинировании с возрастающими концентрациями трастузумаба (hu4D5). При этом на эффективность трастузумаба не влияло комбинирование hu4D5 TDB с антителом hu4D5 (фиг. 83). В противоположность этому, целевое уничтожение клеток, опосредованное 2C4-40G5c или 7C2 38E4v1, блокировалось при совместном введении бивалентных моноспецифических антител пертузумаба (2C4) или 7C2 соответственно (фиг. 83). Когда проводили исследование дополнительных анти-HER2 плеч в нескольких анализах аффинности, все клоны, демонстрирующие высокую или среднюю активность HER2 TDB, конкурировали с трастузумабом или пертузумабом (фиг. 84). Чтобы определить кандидатные TDB для проведения in vivo анализа, высоко- (38E4v1, 38E4 и SP34) и низкоаффинные (40G5c и 2C11) плечи CD3 исследовали in vitro с мышиными гуманизированными Т-клетками $CD3^+$ в комбинации с анти-HER2 плечами hu4D5, 2C4 и 7C2 (фиг. 85-86). После этого анализа на основании уничтожающей активности было отобрано три кандидатных TDB для дополнительного исследования характеристик in vivo: hu4D5-SP34, hu4D5-2C11 и 2C4-38E4. Обработка HER2-экспрессирующих имеющих опухоль животных hu4D5-2C11 HER2 TDB приводила к повышению числа клеток $CD45^+$ и $CD8^+$ опухоли уже через 4 ч после обработки. В ходе дополнительного анализа в обработанных HER2-TDB опухолях обнаружили повышение числа $IFN\gamma^+$ и $PD1^+$ $CD8^+$ Т-клеток, а также увеличение присутствия регуляторных Т-клеток (Treg) (фиг. 87B). Выявленное увеличение количества иммунных инфильтратов в опухолях также коррелировало со снижением объема опухолей у обработанных HER2-TDB животных по сравнению с контрольной обработкой базовым раствором (фиг. 87A). На фиг. 88A анти-HER2 плечо hu4D5 в комбинации с низкоаффинным анти-CD3 плечом 2C11 или высокоаффинным плечом-CD3 SP34 приводили к регрессии опухолей у трансгенных в отношении HER2 мышей. Однако этот эффект не наблюдали с более низкоаффинным анти-HER2 плечом 2C4 в комбинации с высокоаффинным плечом-CD3 38E4 (фиг. 88A-88B).

Также проводили сравнение HER2 TDB с бивалентным трастузумабом и фрагментами трастузумаб-Fab в отношении его способности напрямую ингибировать пролиферацию SKBR3. HER2-экспрессирующие клетки-мишени SKBR3 высевали в 96-луночные планшеты при плотности 5×10^3 клеток/лунку и инкубировали в течение ночи для присоединения клеток перед обработкой указанным антителом или фрагментом антитела. Пролиферацию/жизнеспособность клеток анализировали через 6 дней после обработки методом люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CELLTITERGLO® (Promega, Madison, WI). Результаты этого анализа приведены на фиг. 74B. Кроме этого, проводили дополнительный in vitro анализ цитотоксичности с трастузумабом, трастузумабом, вырабатываемым в E. coli, и HER2 TDB, чтобы определить их способность индуцировать опосредованную NK-клетками антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ) (Jefferis Trends in Pharmacological Sciences. 30:356-362, 2009; Simmons et al., Journal of Tmmunological Methods. 263:133-147, 2002). Антитела, вырабатываемые в E. coli, не являются гликозилированными, что приводит к нарушению связывания FcγR, необходимого для опосредования АЗКЦ. Анализ цитотоксичности проводили как в Junttila et al. (Cancer Research. 70:4481-4489, 2010) при помощи набора для определения цитотоксичности; ЛДГ (Roche, Mannheim, Germany). Вкратце, лизированные клетки выявляли по высвобождению лактатдегидрогеназы (ЛДГ) через 4 ч после обработки определенным антителом. Результаты приведены на фиг. 74C.

Созданные HER2 TDB также исследовали в отношении их способности способствовать уничтожению HER2-экспрессирующих клеток-мишеней SKBR3 и активации цитотоксического эффекта Т-клеток. In vitro цитотоксичность исследовали методом проточной цитометрии. Клетки-мишени метили карбоксифлуоресцеин сукцинимидиловым эфиром (CFSE) в соответствии с протоколом производителя (Invitrogen, № C34554). Меченые CFSE клетки-мишени и очищенные Т-клетки $CD8^+$ из человеческих МКПК смешивали в определенном соотношении Э:Т (как указано в подписях к фигурам) с или без TDB в течение 24 ч. В конце инкубации клетки поднимали трипсином и собирали с планшета. Клетки повторно суспендировали в эквивалентном объеме PBS + 2% ФБС + 1 мМ ЭДТУ + пропидиум иодид (PI). Анализ методом проточной цитометрии проводили на FACSCalibur в автоматическом режиме. Число живых клеток-мишеней подсчитывали путем рейтинга на CFSE+/PI отрицательных клетках. Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом: % цитотоксичности (число живых клеток-мишеней мас./об. TDB - число живых клеток-мишеней m/TDB)/(число живых клеток-мишеней мас./об. TDB)×100. Как по-

казано на фиг. 75, HER2 TDB демонстрировало робастное in vitro уничтожение клеток-мишеней SKBR3 по сравнению с HER2 TDB, содержащим любой аффинный вариант hu4D5 91A или Y100A в качестве анти- HER2 плеча (EC_{50} для hu4D5/UCHT1v9 TDB = 0,1 нг/кг; hu4D5.91 A/UCHT1v9 TDB = 25,5 нг/кг; hu4D5.Y100A/UCHT1v9 TDB = не определяется).

Кроме того, аффинность связывания вариантного анти-HER2 hu4D5 (,4 нМ) с внеклеточным доменом (ВКД) HER2 выше, чем с плечами HER2 2C4 (2,0 нМ) и 7C2 (1,7 нМ), что показано на фиг. 76B. Кроме того, фиг. 76C показывает, что hu4D5 HER2-TDB является более эффективным медиатором целевого уничтожения клеток MCF7, чем 2C4 HER2-TDB и 7C2 HER2-TDB. Дополнительно проводили анализ кинетики уничтожения, индуцированного HER2 TDB. Как видно на фиг. 94A, через 4-12 ч не было выявлено какой-либо существенной уничтожающей активности. Робастное уничтожение было выявлено через 24 ч, а уничтожающая активность возрастала со временем. Как показано на фиг. 90A-90C и 92C, дополнительное сравнение анти-CD3 плеч hu4D5 HER2-TDB продемонстрировало эффективность разных клонов в опосредовании уничтожения HER2-экспрессирующих клеток SKBR3. В частности, два HER2 TDB, hu4D5/38E4c и hu4D5/40G5c, неожиданно оказались настолько же эффективными в опосредовании уничтожения клеток или даже лучше, как и HER2 TDB hu4D5/SP34 (фиг. 90B и 90C).

В случае анализа активации Т-клеток, фиг. 89 иллюстрирует, что HER2 TDB было способно робастно индуцировать активацию Т-клеток in vitro по сравнению с HER2 TDB, содержащим любой аффинный вариант hu4D5 91A или Y100A в качестве анти-HER2 плеча. Три анализируемые анти-CD3 плеча (SP34, 38E4c и 40G5c) hu4D5 HER2-TDB демонстрировали разные аффинности связывания в отношении антигена CD3 на человеческих Т-клетках $CD8^+$, как показано на фиг. 91A. При этом все три HER2-TDB были способны опосредовать активацию Т-клеток $CD8^+$ (фиг. 91B). Дополнительный анализ способности анти-CD3 плеч 38E4 и 38E4c hu4D5 HER2-TDB опосредовать активацию Т-клеток $CD8^+$ приведен на фиг. 92D. Дополнительно исследовали кинетику активации Т-клеток, индуцированной HER2 TDB. Ранние признаки активации Т-клеток (CD69) появились через 4 ч после начала обработки HER2 TDB. При этом поздние маркеры активации (внеклеточный CD107a) были выявлены позже - через 24 ч (фиг. 94A). Кроме того, активацию Т-клеток не выявляли через 48 ч, если клетки $CD8^+$ инкубировали с HER2 TDB или клетками-мишенями, которые не экспрессируют человеческий HER2 (клетки BJAB). Робастную активацию Т-клеток наблюдали, когда клетки SKBR3 HER2+ использовали в качестве мишеней в сопровождении высвобождения цитотоксических гранул (фиг. 93A).

Также исследовали способность HER2 TDB индуцировать уничтожение клеток-мишеней BT474 и активировать Т-клетки для следующих пяти соотношений эффекторных Т-клеток $CD8^+$ и клеток-мишеней: 1:5, 1:2, 1:1, 3:1 и 5:1. Этот эксперимент выявил, что цитотоксичность, определяемая по высвобождению ЛДГ, существенно снижалась за счет титрования эффекторных клеток; при этом, даже при соотношении Э:Т≤1:1 выявляли слабый сигнал ЛДГ и робастную активацию Т-клеток (фиг. 94B).

В этом анализе клетки-мишени и очищенные Т-клетки $CD8^+$ смешивали в присутствии или отсутствии TDB, а активацию Т-клеток анализировали методом проточной цитометрии. В конце инкубации клетки окрашивали CD8-FITC (BD Bioscience, 555634), CD69-PE (BD Bioscience, 555531) и CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). Необязательно, клетки окрашивали CD8-FITC и CD69-PE, а активацию Т-клеток оценивали по процентному содержанию клеток $CD8^+CD69^+$ в клетках $CD8^+$. В альтернативном варианте после поверхностного окрашивания CD8-FITC и CD69-PE клетки фиксировали и пермеабилизировали раствором Cytofix/CytoPerm (BD Bioscience, 554722) и проводили внутриклеточное окрашивание анти-гранзим B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). Активацию Т-клеток оценивали по процентному содержанию клеток $CD8^+CD107a^+$.

Другим способом определения Т-клеточно-зависимой цитотоксичности для HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) является анализ экзоцитоза гранул. Фиг. 93B иллюстрирует результаты для растворимого перфорина (Cell Sciences), гранзима A и гранзима B (eBioscience), выявленных в среде для роста методом ИФА в соответствии с протоколами производителя. В этом анализе применяли контрольное TDB (10 нг/кг), которое содержит такое же CD3-плечо, что и HER2 TDB, но имеет нерелевантное целевое плечо, или HER2 TDB (10 нг/кг). Антитела отдельно инкубировали в течение 18 ч с клетками-мишенями SKBR3 и эффекторными мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК), которые были выделены из крови здоровых волонтеров при помощи среды для сепарации лимфоцитов (MP Biomedicals, Solon, OH). In vitro цитотоксичность определяли по высвобождению ЛДГ, как описано выше. Проводили серию экспериментов по апоптозу с HER2 TDB (1 нг/кг), эффекторными МКПК и клетками-мишенями SKBR3. Через 24 ч после обработки экзоцитоз гранул соответствовал существенному индуцированному HER2 TDB повышению активности каспазы 3/7 (анализ CASPASE-GLO® 3/7, Promega), апоптозу (анализ выявления гибели клеток $ELISA^{plus}$, Roche) и цитотоксичности, определяемой по высвобождению лактатдегидрогеназы (ЛДГ), как описано выше (фиг. 93C).

Способность HER2 TDB индуцировать уничтожение трансфицированных HER2 или вектором клеток 3T3 определяли при помощи вышеуказанного ЛДГ-анализа цитотоксичности, при этом через 19 ч не было выявлено уничтожения 3T3-клеток; в противоположность этому, трансфицированные HER2 3T3-клетки уничтожались очень эффективно (фиг. 93D). Анализ уничтожения модифицировали так, что-

бы блокировать связывающее HER2 плечо при помощи Fab трастузумаба (1 мкг/мл) или растворимого внеклеточного домена HER2 (ВКД HER2) (1 мкг/мл), что привело к эффективному ингибированию уничтожающей активности через 24 ч (фиг. 93E). Чтобы подтвердить Т-клеточную зависимость уничтожения, клетки CD3+ очищали от МКПК, используя микрогранулы $CD3^+$ от Miltenyi (№ 130-050-101). Фиг. 93F иллюстрирует, что очищение привело к потере активности в отношении целевого уничтожения клеток через 19 ч в присутствии HER2 TDB согласно данным анализа FACS.

HER2 TDB индуцирует пролиферацию Т-клеток.

Чтобы исследовать, индуцирует ли HER2 TDB пролиферацию Т-клеток, совместно культивировали Т-клетки $CD8^+$, клетки-мишени (SKBR3) и 0,1 мкг/мл HER2 TDB с последующим культивированием Т-клеток в отсутствие клеток-мишеней и HER2 TDB. Пролиферацию Т-клеток определяли на 3 день методом проточной цитометрии в виде разведения CFSE в клетках $CD8^+$/PI- с клеточным делением. Через 3 дня 75% Т-клеток, обработанных HER2 TDB и клетками-мишенями, подверглись клеточному делению, как показано на фиг. 95A. Число индуцированных HER2 TDB Т-клеток оценивали путем мечения очищенных Т-клеток $CD8^+$ CFSE в соответствии с протоколом производителя (Invitrogen, № C34554). CFSE-меченые Т-клетки $CD8^+$ инкубировали с клетками-мишенями в присутствии или отсутствии TDB в течение 19 ч. Т-клетки собирали, промывали и культивировали в течение 2-7 дней (RPMI+10% ФБС). Число живых клеток $CD8^+$ ($CD8^+/PI^-$) и процентную долю клеток с пониженной яркостью CFSE определяли методом FACS. Согласно фиг. 95B число клеток не увеличилось. Дополнительное обогащение среды для роста IL-2 (20 нг/кг) привело к появлению сигнала, соответствующего выживаемости клеток $CD8^+$, а робастную пролиферацию Т-клеток выявляли только в том случае, если их подвергали воздействию HER2 TDB и клеток мишеней (фиг. 95C). Важно, что не было выявлено коммунального эффекта для не экспрессирующих мишень клеток в условиях, когда большинство клеток $HER2^+$ в культуре было уничтожено. HER2 TDB индуцировало пролиферацию и поликлональную экспансию Т-клеток, что может иметь критическое значение для амплификации инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

Активность HER2 TDB коррелирует с уровнем экспрессии HER2 в клетках-мишенях.

Чтобы исследовать взаимосвязь между числом копий мишени и активностью TDB, отбирали панель линий раковых клеток с предопределенным числом рецепторов HER2 на клеточной мембране (Aguilar et al., Oncogene. 18:6050-62, 1999). Уровни экспрессии белка HER2 в HER2-отрицательной клеточной линии (BJAB LUC), трех клеточных линиях с низким содержанием HER2 (MDA435, MDA231, MCF7) и трех клеточных линиях, характеризующихся амплификацией/сверхэкспрессией HER2 (MD453, SKBR3, BT474), определяли методом вестерн-блоттинга (фиг. 96A). HER2-отрицательные, HER2-низкосодержащие и HER2-сверхэкспрессирующие клеточные линии инкубировали с HER2 TDB и с эффекторными МКПК в соотношении Э:Т 25:1 в течение 26 ч. Для этой временной точки определяли цитотоксичность методом анализа высвобождения ЛДГ. Фиг. 96B иллюстрирует, что клетки с амплификацией/сверхэкспрессией HER2 были значительно чувствительнее к опосредованному TDB уничтожению (p=0,015, t-критерий) и эффективно лизировались в концентрациях от фемтомолярных до низких пикомолярных (EC_{50} = 0,8-3 пМ). Клеточные линии, экспрессирующие низкие уровни HER2, были значительно менее чувствительны к антителу HER2 TDB (EC_{50}=33-51 пМ). Даже <1000 копий антигена-мишени было достаточно для поддержания уничтожения Т-клетками.

Для исследований, проиллюстрированных на фиг. 96C, 96D, линия клеток MCF7 или линия клеток BJAB вместе с клетками SKBR3 выполняли роль мишеней в присутствии HER2 TDB в одном анализе уничтожения. В этом анализе клетки MCF7 или BJAB метили CFSE и смешивали с SKBR3 и МКПК (Э:Т 20:1) с последующей обработкой в течение 19 ч HER2 TDB. Клетки окрашивали анти-HER2 APC и PL фиг. 96C иллюстрирует процентную долю живых клеток SKBR3 (высокое содержание HER2, PI-) и MCF7 (CFSE+, PI-), выявленных методом FACS и нормированных относительно флуоресцентных гранул. Для клеток MCF7 не было выявлено уничтожения при EC_{50}, соответствующей уничтожению SKBR3. Показана процентная доля живых клеток SKBR3 (высокое содержание HER2, PI-) и BJAB (CFSE+ PI-), выявленных методом FACS и нормированных относительно флуоресцентных гранул. Не было выявлено значительного уничтожения клеток BJAB при любой концентрации HER2 TDB (фиг. 96D).

Очень низкой занятости мишеней достаточно для активности TDB.

Далее рассчитывали занятость HER2 при EC_{50} для HER2 TDB, используя формулу $[D]/[D]+K_Д$ (где D = лекарственный препарат, а $K_Д$ для HER2 TDB составляла 5,4 нМ). Число копий HER2 было определено ранее (Aguilar et al.,Oncogene. 18:6050-6062,1999). Величины EC_{50} рассчитывали по данным доза-ответ на фиг. 97B. Фиг. 96E иллюстрирует, что во всех исследуемых линиях клеток менее 1% занятости мишеней было достаточно для эффективного уничтожения. В случае линий клеток с высокой экспрессией HER2 необходимая занятость была еще ниже (0,01-0,05%). Рассчитанное абсолютное количество HER2 TDB, связанного с HER2 при EC_{50}, составляло всего 10-150 для клеточных линий с низкой экспрессией. Эти результаты демонстрируют высокую эффективность HER2 TDB и согласуются с исследованиями по стимуляции TCR, что позволяет предположить, что для запуска Т-клеточных ответов необходимо задействовать всего 1-25 РТК (Irvine et al. Nature. 419:845-849, 2002; Purbhoo et al., Nature Immunology. 5: 524-530, 2004; Sykulev etal. Immunity. 4:565-571, 1996). Эффективность HER2 TDB была

стабильной в дапазоне от низкого пикомолярного до фемтомолярного. Кроме того, всего 10-500 TDB, связанных с HER2, было достаточно, чтобы индуцировать значительную in vitro цитотоксичность. Всего ~1000 копий HER2 на плазматической мембране было достаточно, чтобы индуцировать уничтожение. Эти исследования также продемонстрировали корреляцию между уровнями экспрессии мишеней и in vitro чувствительностью к HER2 TDB.

HER2 TDB эффективно уничтожает HER2+ раковые клетки, не поддающиеся анти-HER2 терапии.

Далее исследовали линии клеток, которые, как было показано ранее, экспрессируют высокие уровни HER2, но не чувствительны к прямому клеточному воздействию трастузумаба и лапатиниба in vitro (Junttila et al., Cancer Cell, 15:429-40, 2009; Junttila et al. Breast Cancer Res Treat, 2010). Для некоторых линий клеток активация пути PI3K вследствие приобретенных активационных мутаций в каталитической субъединице PI3K (KPL4, HCC202) или вследствие утраты PTEN (HCC1596) может приводить к резистентности. Панель из шести линий клеток (5 рака молочной железы, 1 рака легких) исследовали в отношении высвобождения ЛДГ как показателя цитотоксичности в присутствии эффекторных МКПК в соотношении 10:1 и HER2 TDB в течение 19 ч. EC_{50} для опосредованного HER2 TDB уничтожения соответствовала фемтомолярному или низкому пикомолярному диапазону (фиг. 97A). Родительские и устойчивые к T-DM1 клоны BT474-M1 обрабатывали T-DM1 в течение 3 дней. Для этой временной точки определяли жизнеспособность клеток при помощи CELLTITERGLO® (фиг. 97B). Данные по чувствительности линий клеток к T-DM1 публиковались ранее (Junttila et al., Breast Cancer Res Treat. 2010; Lewis Phillips et al. Cancer Research. 68:9280-9290, 2008). Для сравнения родительские и устойчивые к T-DM1 клоны BT474-M1 обрабатывали HER2 TDB в присутствии эффекторных Т-клеток $CD8^+$ в соотношении 3:1 в течение 24 ч. Цитотоксичность определяли методом анализа FACS (фиг. 97C). Кроме того, HER2 TDB эффективно уничтожал HER2+ клетки рака легких. При применении двух независимых моделей клеточных линий KPL4 и BT474 (фиг. 97B-97C) приобретенная устойчивость к T-DM1 не влияла на чувствительность к HER2 TDB.

Активация уничтожающей активности Т-клеток при помощи HER2 TDB зависит от экспрессии HER2, но не зависит от сигнального пути HER2, что позволяет предположить, что HER2 TDB может оказаться эффективным в лечении опухолей, которые не поддаются существующим на сегодняшний день видам анти-HER2 терапии. Соответственно, данные продемонстрировали одинаковую активность при обработке линий клеток с множественной резистентностью к трастузумабу/лапатинибу и чувствительных клеток. Резистентность в этих клетках достигается различными механизмами воздействия на путь HER2. Представленные в данном документе данные позволяют предположить, что переключение на альтернативный механизм действия путем применения HER2 TDB в широком смысле может позволить преодолеть устойчивость к конъюгатам антитело-лекарственный препарат (например, T-DM1), нацеленным низкомолекулярным ингибиторами (например, лапатинибу) и терапевтическим моноклональным антителам, которые блокируют путь сигнализации (например, трастузумабу).

Фармакокинетика HER2 TDB у крыс.

Чтобы оценить фармакокинетический (ФК) профиль HER2 TDB, использовали крыс Спрег-Доули. Животных распределяли по следующим двум группам: группа 1: HER2 TDB (10 мг/кг, одна ВВ, n=4); группа 2: трастузумаб (10 мг/кг, одна ВВ, n=4). Образцы брали у 4 крыс на группу в определенные временные точки на протяжении 35 дней после дозирования. Из яремной вены набирали приблизительно 0,2 мл цельной крови (под наркозом CO_2/O_2). Образцам давали свернуться и центрифугировали при охлаждении (5°C в течение 10 мин при 2000×g), чтобы получить сыворотку. Проводили анализ образцов сыворотки в отношении человеческого IgG методом ИФА, в котором применяли микротитровальный планшет, покрытый ослиным анти-huFc, для захвата гуманизированных анти-HER2 антител в циркуляции и козье анти-huFc-HRP (адсорбируемое мышами) для выявления. ФК параметры определяли 2-компартментным методом (Модель 7) при помощи WINNONLIN®, версия 5.2.1 (Pharsight Corp., View, CA). HER2 TDB перекрестно не реагирует с крысиным CD3 или крысиным HER2 и демонстрировало двухфазное распределение, типичное для IgG1, с короткой фазой распределения и медленной фазой элиминации (фиг. 98). Как клиренс, так и время полувыведения HER2 TDB были такими же, как у трастузумаба, и соответствовали ожидаемому диапазону типичного IgG1 у крыс.

HER2 TDB ингибирует рост опухолей in vivo у иммунодефицитных мышей.

In vivo эффективность HER2 TDB исследовали на мышах NOD-SCID, у которых отсутствовали эндогенные функциональные Т- и В-клетки и которые имели сниженные уровни клеток NK, DC и макрофагов. В этом эксперименте мышам NOD/SCID (NOD.CB17-Prkdcscid/J, Jackson Labs West) подкожно имплантировали 0,36 мг гранулы эстрогена с 60-дневным периодом высвобождения (Innovative Research of America) за 1-3 дня до инокуляции клеток в противоположный опухолевой инокуляции бок. На 0 день инъецировали 5×10^6 клеток MCF7-neo/HER2, одних или вместе с 10×10^6 нестимулированных человеческих МКПК от одного или двух здоровых доноров (МКПК 1, 2), в HBSS-матригеле в правые 2/3 жировой ткани молочной железы. Инокулированных мышей распределяли по следующим пяти группам:

группа 1: базовый раствор (контрольное TDB, 0,5 мг/кг, qwkx3, ВВ, начиная с дня 0, n=5-10);

группа 2: МКПК(1) (МКПК (1) + контрольное TDB, 0,5 мг/кг, qwkx3, ВВ, начиная с дня 0, n=5-10);

группа 3: МКПК (1) + HER2 TDB (МКПК (1) + HER2 TDB, 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=5-10);

группа 4: МКПК(2) (МКПК (2) + контрольное TDB, 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=5-10);

группа 5: МКПК (2) + HER2 TDB (МКПК (2) + HER2 TDB, 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=5-10).

Первую обработку проводили через 2 ч после инокуляции. Объемы опухолей отдельных мышей и аппроксимирующие объемы опухолей по группам обработки представлены на фиг. 99A, из которой видно, что HER2 TDB предотвращал рост экспрессирующих HER2 опухолей.

Дополнительно исследовали зависимость HER2 TDB от человеческих МКПК на аналогичной иммунодефицитной мышиной модели. Снова инъецировали 5×10^6 клеток MCF7-neo/HER2, одних или вместе с 10×10^6 нестимулированных человеческих МКПК от здорового донора (МКПК 3), в HBSS-матригеле в правые 2/3 жировой ткани молочной железы, а первую обработку проводили через 2 ч после инокуляции. Как показано на фиг. 100A, инокулированных мышей распределяли по следующим двум группам:

группа 1: без обработки (n=7);

группа 2: HER2 TDB (HER2 TDB, 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=7).

Как показано на фиг. 100B, инокулированных мышей распределяли по следующим трем группам:

группа 1: без обработки (n=7);

группа 2: МКПК(3) (МКПК (3) + базовый раствор, 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=7);

группа 3: МКПК(3) + контрольное TDB (МКПК(3) + контрольное TDB-2C11, 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=7).

Полученные в результате измерения объема опухолей не выявили никакого эффекта на рост опухолей у обработанных контрольных TDB животных.

HER2 TDB вызывает регрессию крупных опухолей молочной железы у трансгенных в отношении huHER2 мышей.

Чтобы смоделировать активность HER2 TDB в организме иммунокомпетентных мышей, использовали трансгенных в отношении человеческого MMTV-huHER2 мышей (Finkle et al., Clinical Cancer Research. 10:2499-2511; 2004), а суррогатное HER2 TDB, содержащее клон 2C11 мышиного CD3-реактивного антитела IgG2A (Leo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84:1374-1378, 1987), генерировали, чтобы избегнуть иммунного ответа против TDB. Для экспрессии в виде muIgG2a в Fc-область вводили одинаковые мутации "выступ-во-впадину" (Atwell et al., J Mol Biol. 270: 26-35, 1997), а также D265A и N297G (нумерация EU) для блокирования эффекторной функции. В muIgG2a HER2 TDB плечом "выступа" являлось мышиное анти-HER2 hu4D5, а "впадиной" - любое химерное 2C11, направленное против мышиного CD3 (Leo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84:1374-1378, 1987) (TDB 2C11/hu4D5), или SP34, направленное против мышиного CD3 (Pessano et al. The EMBO Journal. 43:37-344, 1985) (TDB SP34/hu4D5). Биспецифические антитела muIgG2a экспрессировали в клетках CHO и собирали посредством in vitro сборки. Биспецифические антитела очищали от загрязняющих веществ методом хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC), как описано в другом месте (Speiss et al., Nat. Biotechnology. 31:753-758, 2013). Полученный в результате материал анализировали в отношении уровней эндотоксинов, используя портативную тест-систему ENDOSAFE® (Charles River, USA), и, в случае необходимости, содержание эндотоксинов уменьшали путем промывки белка 0,1% ТРИТОН™ X-114. In vitro активность hu4D5/2C11-TDB была сходной с реактивным в отношении человеческого CD3 HER2 TDB (фиг. 101).

Как показано на фиг. 99B-99D, MMTV-huHER2-трансгенных животных с прижившимися опухолями молочной железы распределяли по следующим двум группам:

группа 1: базовый раствор (0,5 мг/кг, qwkx5, BB, начиная с дня 0, n=7); и

группа 2: HER2 TDB (HER2 TDB (2C11/hu4D5), 0,5 мг/кг, qwkx5, BB, начиная с дня 0, n=7).

Фиг. 99B иллюстрирует, что регрессия была выявлена у 57% мышей, а 43% мышей не имели выявляемых опухолей после обработки. Фиг. 99C иллюстрирует, что HER2 TDB (2C11/hu4D5) приводило более чем к 50% регрессии опухолей, за исключением одной опухоли. Как видно на фиг. 99D, на момент начала обработки респондеры имели опухоли, которые были >1000 $мм^3$. В аналогичном эксперименте применяли два контрольных TDB, из которых одно представляло собой контрольное TDB в отношении CD3-плеча, в котором плечо, специфическое в отношении мышиного CD3, заменено плечом, специфическим в отношении мышиного CD3 (HER2 TDB (SP34/hu4D5)), а второе представляло собой контрольное TDB, содержащее такое же CD3-плечо, что и HER2 TDB (2C11/hu4D5), но имеющее нерелевантное целевое плечо (CTRL TDB-2C11). Как показано на фиг. 99E, MMTV-huHER2-трансгенных животных с прижившимися опухолями молочной железы распределяли по следующим двум группам:

группа 1: контрольное в отношении CD3-плеча TDB (HER2 TDB (SP34/hu4D5), 0,5 мг/кг, qwkx5, BB, начиная с дня 0, n=5); и

группа 2: контрольное TDB (контрольное TDB-2C11, 0,5 мг/кг, qwkx5, BB, начиная с дня 0, n=5).

На рост трансгенных опухолей MMTV-huHER2 контрольные TDB влияния не оказывали.

Дополнительно исследовали HER2 TDB в отношении in vivo эффективности в трансгенных в отно-

шении huCD3 мышах. Трансгенные в отношении человеческого CD3ε мыши были описаны ранее ((huCD3-трансгенные), de la Hera et al., J Exp Med. 173: 7-17, 1991). В этом исследовании 0,1 миллиона клеток CT26-HER2 подкожно инъецировали huCD3-трансгенным мышам. После приживления опухолей CT26-HER2 животных распределяли по двум следующим группам:

группа 1: базовый раствор (0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=7);

группа 2: HER2 TDB (HER2 TDB (SP34/hu4D5), 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=7).

HER2 TDB ингибировало рост прижившихся опухолей, но эффект был временным, а полноценного ответа не наблюдали (фиг. 99F). Исследование продемонстрировало эффективную in vivo активность HER2 TDB, включая поразительные ответы у MMTV-huHER2-трансгенных мышей.

В аналогичном эксперименте исследовали in vivo эффективность мышиного реактивного HER2 TDB (2C11/hu4D5) на мышах Balb/c. Снова, мышам Balb/c приживляли сингенные опухоли путем подкожной инъекции 1×10^5 клеток CT26-HER2. Несущих опухоли животных распределяли по следующим четырем группам:

группа 1: базовый раствор (0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=10);

группа 2: HER2 TDB (HER2 TDB (2C11/hu4D5), 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=10);

группа 3: контрольное TDB (CTRL TDB (2Cll/hu4D5), 0,5 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=10);

группа 4: TDM-1 (TDM-1, 15 мг/кг, qwkx3, BB, начиная с дня 0, n=10).

Фиг. 99G иллюстрирует, что, несмотря на неполные ответы, HER2 TDB существенно продлевало время прогрессирования опухоли (логранговое p-значение <0,0001). В противоположность этому, контрольное TDB с нерелевантным опухолевым плечом не оказывало влияния на рост опухолей. Кроме того, опухоли были нечувствительны к TDM-1.

HER2 TDB ингибирует рост прижившихся опухолей у иммуннокомпетентных мышей.

Трансгенных в отношении человеческого CD3ε мышей (de la Hera et al., J Exp Med. 173:7-17, 1991) использовали для моделирования активности HER2 TDB в организме иммуннокомпетентных мышах. В этом эксперименте huCD3-трансгенные Т-клетки выделяли из селезенок huCD3-трансгенных мышей и мышей BALB/c или из периферической крови здоровых человеческих доноров. Клетки окрашивали мышиным или человеческим CD8 и человеческим CD3 (клон UCHT1) с фиг. 101A или мышиным CD3 (клон 2C11) с фиг. 101B. Клетки $CD8^+$ выявляли методом проточной цитометрии. Фиг. 101A иллюстрирует, что huCD3-трансгенные Т-клетки экспрессируют человеческий CD3 приблизительно на уровне 50% относительно человеческих Т-клеток, а фиг. 101B иллюстрирует, что huCD3-трансгенные Т-клетки экспрессируют мышиный CD3 приблизительно на уровне 50% относительно мышей BALB/c.

Далее, huCD3-трансгенные Т-клетки оценивали в отношении их способности уничтожать экспрессирующие человеческий HER2 клетки-мишени CT26 in vitro. В этом эксперименте Т-клетки выделяли из селезенок huCD3-трансгенных мышей, мышей BALB/c или из периферической крови здоровых человеческих доноров. In vitro активность уничтожения клеток CT26-HER2 исследовали, используя специфическое в отношении человеческого CD3 HER2 TDB (UCHT1v9/hu4D5) с фиг. 102A или специфическое в отношении мышиного CD3 HER2 TDB (2C11/hu4D5) с фиг. 102B. Эффекторные Т-клетки добавляли в соотношении 20:1 к клеткам-мишеням в присутствии указанного HER2 TDB в течение 40 ч. In vitro цитотоксичность отслеживали методом проточной цитометрии. Хотя уничтожающая активность мышиных Т-клеток селезенки (EC_{50}=2,4 нг/кг) была неизменно ниже по сравнению с человеческими периферическими Т-клетками (EC_{50}=0,4 нг/кг), huCD3-трансгенные Т-клетки уничтожали экспрессирующие человеческий HER2 клетки-мишени in vitro, как видно на фиг. 102A. Мышиное специфическое HER2 TDB (2C11/hu4D5) индуцировало целевое уничтожение клеток Т-клетками и от huCD3-трансгенных мышей (EC_{50}=11 нг/кг) и от мышей BALB/c (EC_{50}=10 нг/кг), как видно на фиг. 102B.

Т-клеточную зависимость противоопухолевой активности HER2 TDB дополнительно оценивали в сингенной опухолевой модели. Как описано выше, 1×10^5 клеток CT26-HER2 подкожно инъецировали мышам BALB/c. Мышей с прижившимися опухолями распределяли в одну из следующих двух групп:

группа 1: базовый раствор (n=10);

группа 2: HER2 TDB (SP34/hu4D5) (HER2 TDB (SP34/hu4D5), 0,5 мг/кг, qwx3, BB, n=10).

Фиг. 103 иллюстрирует, что активность HER2 TDB зависела от Т-клеток, так как HER2 TDB не оказывало действие на нетрансгенных в отношении huCD3 мышей. Это исследование продемонстрировало, что huCD3-трансгенных мышей можно использовать в качестве новой эффективной модели для изучения нацеленных на huCD3 молекул.

Пример 6. Получение и характеристики типовых CD3/LYPD1 TDB (LYPD1 TDB).

Также мы исследовали способность TDB-антител рекрутировать цитотоксическую активность Т-клеток в отношении уничтожения опухолевых клеток путем распознавания другого антигена клеточной поверхности - LYPD1. В этом случае получали и исследовали характеристики биспецифических анти-CD3 антител, содержащих анти-CD3 плечо и анти-LYPD1 плечо (LYPD1 TDB). Как описано выше, LYPD1 TDB получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG1, как было описано ранее (Atwell et al., J. Mol. Biol. 270: 26-35, 1997). Половинки антител экспрессировали в E. coli или клетках яичника китайского хомяка (CHO), очищали методом аффинной хро-

матографии с протеином А, и соответствующие половинки пар антител отжигали in vitro, как было описано ранее (Spiess et al., Nat. Biotechnol. 2013). Если получение TDB-антитела проводили в клетках CHO, антитело содержало мутацию агликозилирования, например, в остатке N297 (например, N297G), так, что TDB-антитело представляло собой вариант с отсутствием эффекторной функции и было не способно инициировать антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). После отжига LYPD1 TDB очищали методом хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC) и исследовали методом аналитической гель-фильтрации, масс-спектрометрии и электрофореза в полиакриламидном геле, как описано выше. Анти-LYPD1 плечо, применяемое в получении LYPD1 TDB, представляло собой плечо анти-LYPD1 антитела YWO.49.H6, содержащее (a) домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 272, и (b) домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273. Анти-CD3 плечи, исследуемые при получении LYPD1 TDB, включали UCHT1v9, 40G5, SP34 и 38E4v1.

Данные HER2 TDB исследовали в отношении связывания с Т-клетками $CD8^+$ (связывания CD3), а также активности, оцениваемой in vitro методами анализа цитотоксичности и анализа активации Т-клеток.

А. Аффинность связывания.

Аффинность связывания для каждого из LYPD1 TDB исследовали методом анализа FACS, как описано выше для CD20 TDB. Вкратце, для анализа связывания FACS Т-клетки $CD8^+$ инкубировали с разными концентрациями антител LYPD1 TDB при 4°C в течение 30 мин, затем клетки промывали и инкубировали со 2-ым антителом (анти-huIgG-PE; BD Bioscience) еще в течение 15 мин, после чего клетки снова промывали и они были готовы к анализу FACS. Фиг. 104 иллюстрирует результаты in vitro анализа связывания FACS для LYPD1 TDB. Исследования связывания показывают, что LYPD1 TDB, содержащие UCHT1v9 или 38E4v1 в качестве анти-CD3 плеча, демонстрировали более высокую аффинность связывания в отношении результирующих эффекторных клеток.

B. In vitro анализ уничтожения клеток-мишеней OVCAR3.Luc и активации Т-клеток.

Созданные LYPD1 TDB также исследовали в отношении их способности способствовать уничтожению LYPD1-экспрессирующих клеток-мишеней OVCAR3.Luc и активации цитотоксического эффекта Т-клеток. In vitro цитотоксичность исследовали методом проточной цитометрии. Клетки-мишени метили CFSE в соответствии с протоколом производителя (Invitrogen, № C34554). Меченые карбоксифлуоресцеин сукцинимидиловым эфиром (CFSE) клетки-мишени и очищенные Т-клетки $CD8^+$ из человеческих МКПК смешивали в соотношении 3:1 с или без TDB в течение 48 ч. Клетки повторно суспендировали в эквивалентном объеме PBS + 2% ФБС + 1 мМ ЭДТУ + пропидиум иодид (PI). Анализ методом проточной цитометрии проводили на FACSCalibur в автоматическом режиме. Число живых клеток-мишеней подсчитывали путем гейтинга на CFSE+/PI отрицательных клетках. Процент цитотоксичности рассчитывали следующим образом: % цитотоксичности (число живых клеток-мишеней мас./об. TDB число живых клеток-мишеней m/TDB)/(число живых клеток-мишеней мас./об. TDB)×100. Как показано на фиг. 105, LYPD1 TDB с UCHT1v9, 38E4v1 или SP34 в качестве анти-CD3 плеч демонстрировали робастное in vitro уничтожение клеток-мишеней OVCAR3.Luc по сравнению с LYPD1 TDB, содержащим 40G5c в качестве анти-CD3 плеча.

В случае анализа активации Т-клеток фиг. 106 демонстрирует, что LYPD1 TDB с 38E4v1 и, в меньшей степени, UCHT1v9 и SP34 в качестве анти-CD3 плеч были способны робастным образом индуцировать Т-клеточную активность in vitro по сравнению с LYPD1 TDB, содержащим 40G5c в качестве анти-CD3 плеча. В этом анализе клетки-мишени и очищенные Т-клетки $CD8^+$ смешивали в присутствии или отсутствии TDB, а активацию Т-клеток анализировали методом проточной цитометрии. В конце инкубации клетки окрашивали CD8-FITC (BD Bioscience, 555634), CD69-PE (BD Bioscience, 555531) и CD107a-Alexa-Fluor647 (eBioscience, 51-1079). В альтернативном варианте после поверхностного окрашивания CD8-FITC и CD69-PE клетки фиксировали и пермеабилизировали раствором Cytofix/CytoPerm (BD Bioscience, 554722) и проводили внутриклеточное окрашивание анти-гранзим B-Alexa-Fluor647 (BD Bioscience, 560212). Активацию Т-клеток оценивали по процентному содержанию клеток $CD8^+CD69^+$ и $CD8^+CD25^+$.

Другие варианты реализации изобретения.

Хотя вышеизложенное изобретение в целях однозначности понимания было описано с некоторыми подробностями в качестве иллюстрации и примеров, описание и примеры не следует воспринимать как ограничивающие объем изобретения. Содержание всех патентов и научной литературы, упоминаемых в данном документе, в явной форме и в полном объеме включено посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Биспецифическое антитело, которое связывается с CD20 и CD3, причем биспецифическое антитело содержит анти-CD3 плечо, содержащее первый связывающий домен, содержащий следующие шесть гипервариабельных областей (HVRs):

(a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;

(d) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(e) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(f) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; и

анти-CD20 плечо, содержащее второй связывающий домен, содержащий следующие шесть гипервариабельных областей (HVRs):

(a) HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157;

(b) HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158;

(c) HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159;

(d) HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160;

(e) HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161; и

(f) HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162.

2. Биспецифическое антитело по п.1, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит (a) вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185.

3. Биспецифическое антитело по п.1 или 2, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит (a) VH домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266; и (b) VL домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267.

4. Биспецифическое антитело по любому по пп.1-3, отличающееся тем, что содержит анти-CD3 плечо, содержащее первый связывающий домен, содержащий (a) VH домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184; и (b) VL домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, и анти-CD20 плечо, содержащее второй связывающий домен, содержащий (a) VH домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266; и (b) VL домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267.

5. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что первый связывающий домен связывается с полипептидом CD3 человека или полипептидом CD3 яванского макака (cyno).

6. Биспецифическое антитело по п.5, отличающееся тем, что (a) полипептид CD3 человека представляет собой полипептид CD3ε человека или полипептид CD3γ человека или (b) полипептид CD3 яванского макака представляет собой полипептид CD3ε яванского макака или полипептид CD3γ яванского макака.

7. Биспецифическое антитело по любому по пп.1-6, отличающееся тем, что биспецифическое антитело содержит в Fc-области мутацию замещения, которая снижает эффекторную функцию.

8. Биспецифическое антитело по п.7, отличающееся тем, что мутация замещения приходится на аминокислотный остаток N297, L234, L235 и/или D265 (нумерация EU).

9. Биспецифическое антитело по п.8, отличающееся тем, что мутация замещения выбрана из группы, состоящей из N297G, N297A, L234A, L235A и D265A.

10. Биспецифическое антитело по любому по пп.1-9, отличающееся тем, что биспецифическое антитело является (i) моноклональным, человеческим, гуманизированным или химерным и/или (ii) IgG антителом.

11. Биспецифическое антитело по любому по пп.1-10, отличающееся тем, что (a) анти-CD3 плечо содержит мутации замещения T366S, L368A, Y407V и N297G, а (b) анти-CD20 плечо содержит мутации замещения T366W и N297G.

12. Биспецифическое антитело по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что биспецифическое антитело содержит один или более константных доменов тяжелой цепи, при этом один или более константных доменов тяжелой цепи выбраны из первого домена CH1 ($CH1_1$), первого домена CH2 ($CH2_1$), первого домена CH3 ($CH3_1$), второго домена CH1 ($CH1_2$), второго домена CH2 ($CH2_2$) и второго домена CH3 ($CH3_2$).

13. Биспецифическое антитело по п.12, отличающееся тем, что по меньшей мере один из одного или более константных доменов тяжелой цепи сопряжен с константным доменом другой тяжелой цепи, при этом:

(i) каждый из доменов $CH3_1$ и $CH3_2$ содержит выступ или впадину, и при этом выступ или впадина в домене $CH3_1$ совместимы соответственно с впадиной или выступом в домене $CH3_2$; или

(ii) каждый из доменов $CH2_1$ и $CH2_2$ содержит выступ или впадину, и при этом выступ или впадина в домене $CH2_1$ совместимы соответственно с впадиной или выступом в домене $CH2_2$.

14. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело по любому из пп.1-13.

15. Вектор экспрессии, содержащий одну или более выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело по любому из пп.1-13.

16. Клетка-хозяин для экспрессии нуклеиновой кислоты, содержащая вектор экспрессии по п.15.

17. Способ получения биспецифического антитела по любому из пп.1-13, включающий культивирование клетки-хозяина по п.16 в культуральной среде и выделение биспецифического антитела из клетки-хозяина или культуральной среды.

18. Композиция для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения, при этом композиция содержит биспецифическое антитело по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

19. Композиция по п.18, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1 или дополнительный терапевтический агент.

20. Применение биспецифического антитела по любому из пп.1-13 в производстве лекарственного средства для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения.

21. Применение биспецифического антитела по любому из пп.1-13 в производстве лекарственного средства для повышения иммунной функции.

22. Применение по п.20 или 21, отличающееся тем, что клеточно-пролиферативное нарушение представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, неходжкинской лимфомы (НХЛ), В-клеточной лимфомы, В-клеточного лейкоза, множественной миеломы, рака почек, рака простаты, рака печени, рака головы и шеи, меланомы, рака яичника, мезотелиомы, глиобластомы, ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярной лимфомы (ФЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоидного лейкоза (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарной лимфомы (ЛЛ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), лимфомы центральной нервной системы (ЛЦНС), лимфомы Беркитта (ЛБ), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфомы маргинальной зоны селезенки, лейкоза ворсистых клеток, селезеночной лимфомы/лейкемии, не поддающейся классификации, диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки, варианта лейкоза ворсистых клеток, макроглобулинемии Вальденстрема, болезней тяжелых цепей, болезни тяжелых цепей α, болезни тяжелых цепей γ, болезни тяжелых цепей μ, плазмоклеточной миеломы, солитарной плазмоцитомы кости, экстраоссальной плазмоцитомы, экстранодальной лимфомы маргинальной зоны из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской фолликулярной лимфомы, первичной кожной лимфомы из клеток фолликулярного центра, В-клеточной крупноклеточной лимфомы с преобладанием Т-клеток/гистиоцитов, первичной ДВККЛ ЦНС, первичной кожной ДВККЛ ножного типа, ВЭБ-положительной ДВККЛ пожилого возраста, ДВККЛ, связанной с хроническим воспалением, лимфогранулематоза, первичной медиастинальной (тимусной) В-клеточной крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-клеточной крупноклеточной лимфомы, КАЛ-положительной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, В-клеточной крупноклеточной лимфомы, возникающей вследствие связанной с ВГЧ-8 многоочаговой болезни Кастлемана, первичной выпотной лимфомы: В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, и В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина.

23. Применение по п.22, отличающееся тем, что рак представляет собой ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарную лимфому (ЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому центральной нервной системы (ЛЦНС) или лимфому Беркитта (ЛБ).

24. Способ лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому по пп.1-13.

25. Способ повышения иммунной функции у субъекта, имеющего клеточно-пролиферативное нарушение, включающий введение субъекту биспецифического антитела по любому по пп.1-13.

26. Способ по п.24 или 25, отличающийся тем, что клеточно-пролиферативное нарушение представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, неходжкинской лимфомы (НХЛ), В-клеточной лимфомы, В-клеточного лейкоза, множественной миеломы, рака почек, рака простаты, рака печени, рака головы и шеи, меланомы, рака яичника, мезотелиомы, глиобластомы, ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярной лимфомы (ФЛ), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоидного лейкоза (ХЛЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарной лимфомы (ЛЛ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), лимфомы центральной нервной системы (ЛЦНС), лимфомы Беркитта (ЛБ), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфомы маргинальной зоны селезенки, лейкоза ворсистых клеток, селезеночной лимфомы/лейкемии, не поддающейся классификации, диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки, варианта

лейкоза ворсистых клеток, макроглобулинемии Вальденстрема, болезней тяжелых цепей, болезни тяжелых цепей α, болезни тяжелых цепей γ, болезни тяжелых цепей μ, плазмоклеточной миеломы, солитарной плазмоцитомы кости, экстраоссальной плазмоцитомы, экстранодальной лимфомы маргинальной зоны из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской нодальной лимфомы маргинальной зоны, детской фолликулярной лимфомы, первичной кожной лимфомы из клеток фолликулярного центра, В-клеточной крупноклеточной лимфомы с преобладанием Т-клеток/гистиоцитов, первичной ДВККЛ ЦНС, первичной кожной ДВККЛ ножного типа, ВЭБ-положительной ДВККЛ пожилого возраста, ДВККЛ, связанной с хроническим воспалением, лимфогранулематоза, первичной медиастинальной (тимусной) В-клеточной крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-клеточной крупноклеточной лимфомы, КАЛ-положительной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, В-клеточной крупноклеточной лимфомы, возникающей вследствие связанной с ВГЧ-8 многоочаговой болезни Кастлемана, первичной выпотной лимфомы: В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта, и В-клеточной лимфомы, не поддающейся классификации, с признаками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что рак представляет собой ДВККЛ из клеток, подобных В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), ДВККЛ из клеток, подобных активированным В-клеткам (АВК), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфоплазмоцитарную лимфому (ЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому центральной нервной системы (ЛЦНС) или лимфому Беркитта (ЛБ).

28. Способ по любому из пп.24-27, дополнительно включающий введение субъекту антагониста, связывающегося с компонентом сигнального пути PD-1, и/или дополнительного терапевтического агента.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1, представляет собой PD-L1-связывающий антагонист.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что PD-L1-связывающий антагонист выбран из группы, состоящей из MPDL3280A, YW243.55.S70, MDX-1105 и MEDI4736.

31. Способ по п.28, отличающийся тем, что антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1, является PD-1-связывающим антагонистом.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что PD-1-связывающий антагонист выбран из группы, состоящей из MDX-1106 (ниволумаба), MK-3475 (ламбролизумаба) и AMP-224.

33. Способ по п.28, отличающийся тем, что антагонист, связывающийся с компонентом сигнального пути PD-1, является PD-L2-связывающим антагонистом.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что PD-L2-связывающий антагонист является антителом или иммуноадгезином.

35. Способ по любому из пп.24-34, дополнительно включающий введение субъекту ритуксимаба, обинутузумаба или конъюгата антитело-лекарственный препарат (ADC).

36. Способ по любому из пп.24-34, дополнительно включающий введение субъекту ADC.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что ADC представляет собой анти-CD79b ADC.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что анти-CD79b ADC представляет собой полатузумаб ведотин.

39. Способ по любому из пп.24-38, отличающийся тем, что биспецифическое антитело вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно, местно, перорально, трансдермально, внутрибрюшинно, интраорбитально, путем имплантации, путем ингаляции, интратекально, интравентрикулярно или интраназально.

40. Способ по любому по пп.24-39, отличающийся тем, что субъект является человеком.

41. Набор для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения, отличающийся тем, что он содержит

композицию по п.18 или 19 и

вкладыш, содержащий инструкции по введению композиции субъекту для лечения или замедления прогрессирования клеточно-пролиферативного нарушения.

QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRG
SKPEDANFYLYLRARVDDGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKD
GKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYCKGSQNKSKPLQVYYRM (SEQ ID NO: 282)

Фиг. 1

	ELISA		FACS			Активация Т-клеток	
Клон	Hu-CD3ε/γ muFc	Cyno-CD3ε/γ muFc	Jurkat	ПКМК человека	ПКМК яванс. макака	Активация Т-клеток	Изотип
13A3	+	+	+	+	+	слабый	IgG2b/k
19B1	+	+	+	+	+	слабый	IgG2b/k
72H6	+	+	+	+	+	слабый	IgG2a/k
30A1	+	+	+	+	+	слабый	IgG1/k
41D9	+	+	+	+	+	слабый	IgG1/λ
71H7	+	+	+	+	+	слабый	IgG1/λ

Фиг. 2A

mu IgG	Коммерческое hCD3eg КД
30A1	0,4 нМ
41D9	1,4 нМ
13A3	0,6 нМ
19B1	0,7 нМ
72H6	2,5 нМ

Фиг. 2B

	ELISA		FACS			Активация Т-клеток	
Клон	Hu-CD3e 1-27 пептид	Cyno CD3e 1-27 пептид	Jurkat	ПКМК челов.	ПКМК яван. макака	Активация Т-клеток	Изотип
39B7	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
27H5	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
38E4	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
127B3	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
79B7	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
95A2	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40D2	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
118G9	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
18F2	+	+	+	+	+	+	IgG2a/k
43H8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
32B8	+	+	+	+	+	+	IgG3/k
40G5	+	+	+	+	+	+	IgG2a/k
21B2	+	+	+	+	+	слабый	IgG3/k
24H11	+	+	+	+	+	+	IgG2b/k
125A1	+	+	+	+	+	слабый	IgG3/k
21A9	+	+	+	+	+	+	
Rab17	+	+	+	+	+	+	Кролич IgG1

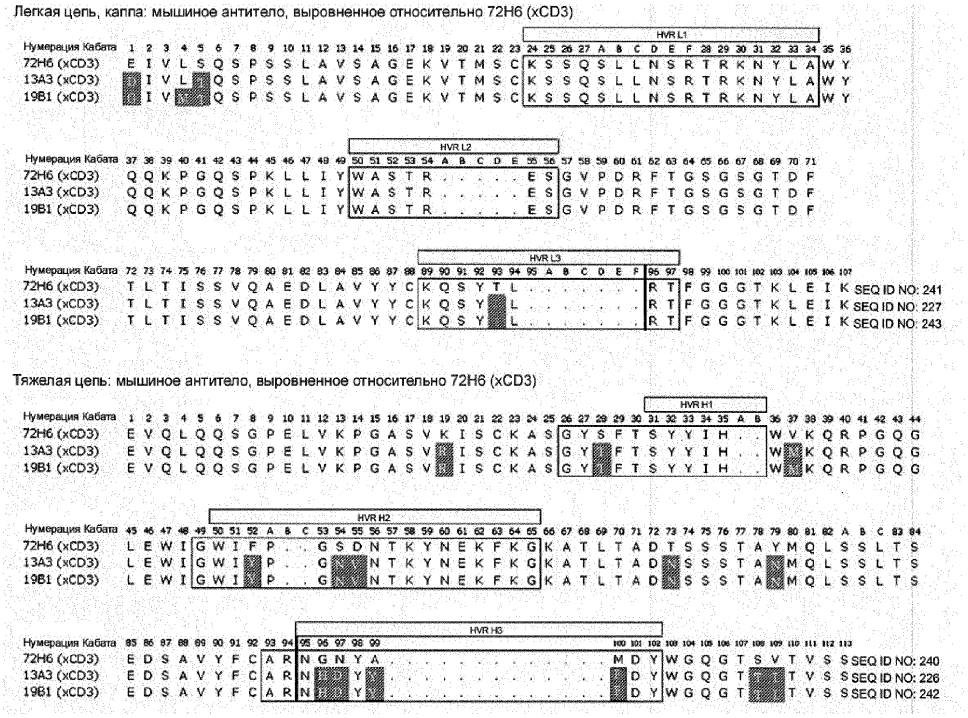
Фиг. 3A

IgG	kасс. (1/мс)	kдисс. (1/с)	КД (нМ)
127B3	1.30E+05	9.67E-05	7.44E-10
14C7	1.66E+05	3.79E-05	2.28E-10
40D2	1.97E+05	1.11E-04	5.63E-10
79B7	1.52E+05	3.41E-05	2.24E-10
40G5	1.56E+05	2.48E-05	1.59E-10
18F12	1.34E+05	1.59E-05	1.19E-10
38E4	4.41E+05	3.45E-05	7.83E-11
95A2	2.90E+05	1.87E-05	6.44E-11
43H8	2.66E+05	1.23E-04	4.61E-10
118G9	1.79E+05	3.74E-05	2.09E-10
27H5-1	2.34E+05	1.15E-04	4.92E-10
39B7	2.20E+05	7.31E-05	3.31E-10
muSP34	1.61E+05	4.00E-05	2.49E-10

Фиг. 3B

IgG	kасс. (1/мс)	kдисс. (1/с)	Кд (нМ)
mu38E4	5.60E+04	5.32E-05	0.95
mu40G5	3.11E+04	2.69E-05	0.86
Rab17	2.86E+04	2.42E-04	8.46

Фиг. 3C



Фиг. 4A

13A3	DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 227)
19B1	GIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 243)
72H6	EIVLSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYTLRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 241)
30A1	NIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLSGRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWA STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYYLLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 231)
41D9a	QAVVTQESALTTSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG VPVRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGGTKVTV (SEQ ID NO: 221)
71H7	QAVVTQESALTTSPGGTVILTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTSNRAPG VPVRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDDAMYFCALWYSTHFVFGGGTKVTV (SEQ ID NO: 245)

Фиг. 4B

13A3	EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYIHWMKQRPGQGLEWIGWIYPGNVNT KYNEKFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 226)
19B1	EVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGYTFTSYYIHWMKQRPGQGLEWIGWIYPGNVNT KYNEKFKGKATLTADNSSSTANMQLSSLTSEDSAVYFCARNHDYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 242)
72H6	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTSYYIHWVKQRPGQGLEWIGWIFPGSDNT KYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARNGNYAMDYWGQGTSVTVS S (SEQ ID NO: 240)
30A1	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTNYAIHWVRQPPGKGLDWLGVIWAGGNTK YNSALMSRLSFSKDNSKSQVFLEINSLQTDDTAMYYCAREDSSGYVALDYWGQGTSVT VSS (SEQ ID NO: 230)
41D9a	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTNTGK PTYAEEFKGRFVFSLETSASTTYLQINNLKNEDTATYFCARRGDYRYAWFLYWGQGTLVT VSA (SEQ ID NO: 220)
71H7	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINTNTGK PTYAEDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARRGDYRYAWFTYWGQGTLVT VSA (SEQ ID NO: 244)

Фиг. 4C

14C7	DVVMTQTPSSLAVSTGEKVTMTCKSSQSLLNIRTRKNCLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTIRSVQPEDLAV YYCTQSYTLRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 247)
127B3	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAV YYCCQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 249)
18F12	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLELK (SEQ ID NO: 251)
27H5-1	DIVMTQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPVRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 253)
38E4	DIVMTQSPSFLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQRPGQSPKLLIYWTSTRKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAI YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 286)
39B7	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 255)
40D2	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCKQSFILRTFGGGTKLELK (SEQ ID NO: 257)
40G5	DIVLTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLTWYQQKPGQSPKLLIYWASTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAV YYCTQSYTLRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 292)
79B7	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAV YYCCQSFILRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 259)
95A2	DIVMTQSPSSLAVSAGEMVTLHCKSSQSLLNIRTRKNYLAWYLQKPGQSPRLLIYWASTRASGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTKLELK (SEQ ID NO: 261)
118G9	DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGLSPKLLIYWASTRESGVPERFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAV YYCTQSFILRTFGGGTRLEIK (SEQ ID NO: 263)

Фиг. 5A

14C7	EVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKASGFSFTNYYIHWMKQRPGQGLEWIGWIYPGSDNTKFNDKFKGKATLTADTSSTTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDSITNYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 246)
127B3	QVQLQQSGSELVRPGASLKLSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPGQGLEWIGNFYPGDLTVNYDEKFKNKVTLAVDTSSSTAFLQLSSL TSEDSAVYYCTRDAYSRYFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 248)
18F12	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTNYYMHWVKQRPGQGLEWIGWISPGSGSIKYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDGYSLYFFDFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 250)
27H5-1	QVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKTSGYSFINYYTHWVKQRPGQGLEWIGWIYPGNGNIKYNEKFMGKATLTADTSSTTAHMHLSSL VSEDSAVYYCARDSYGSYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 252)
38E4	QVQLQQSGPELVKPGASVTISCTASGFTFTSYYIHWVRQRPGQGLEWIGWIYPENDNTKYNEKFKDKATLTADTSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYCARDGYSRYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 285)
39B7	QVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKTSGYNFINYYTHWVKQRPGQGLEWIGWIYPGNGNIKYNEKFMGKATLTADTSSTTAHMHLSSL VSEDSAVYYCARDSYGSYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 254)
40D2	QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYSFANYYTHWVRQRPGQGLEWIGWLYPGNGDTRYNEKFKDKATLTADTSSNTASMQLNSL TSEDSAVYYCTRDSYGNYFFDYWGQGTTLIVSS (SEQ ID NO: 256)
40G5	QVQLQQSGPELVKPGTSVKMSCKASGYTFTNYYIHWVRQRPGQGLEWIGWIYPGDVSTKYNEKFKGKTTLTADKSSSTAYMLLSGL TSEDSAIYFCARDGYSFYYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 291)
79B7	QVQLQQSGSELVRPGASLKLSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPGQGLEWIGNSYPGDLNVNYDEKFKNKVTLAVDTSSSTAFLQLSSL TSEDSAVYYCTRDAYSRYFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 258)
95A2	QVQLQQSGPEMVKPGASVTISCKTSGFTFTSYYIHWMMQRPGQGLEWIGWLYPGDVSTRYNEKFRDKATLTADKSSTTAYLYLSSL TSEDSAVYFCARDSSASYYFDFWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 260)
118G9	QVQLQQPGSELVRPGASVTLSCTASGYSFTSYWMHWVKQRPGQGLEWVGNIYPGGEIINYAEKFKTKGTLTVDISSSTAYMHLSSL TSDDSAVYYCTRDTTGNYFFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 262)

Фиг. 5B

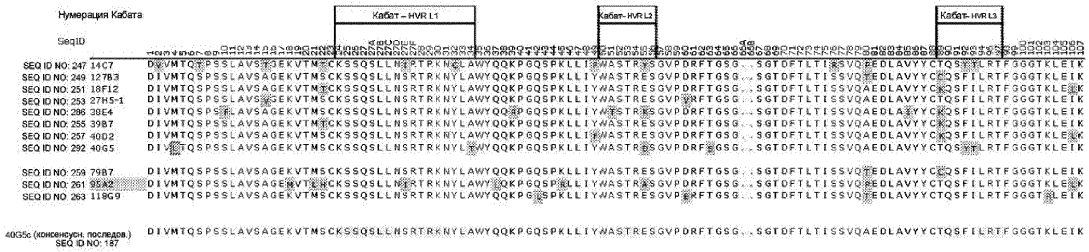
21A9	DIQMTQSPSSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLVWYQQKLGQPPKLLIYRASTR ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSVPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 235)
Rab17	DMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASETVYSNNYLAWFQQKPGQPPKRLIYGVSTLDSGVP PRFSGSGSGTQFTLTISDVVCDDAATYYCAGYKTSSSYAIAFGGGTELEIL (SEQ ID NO: 265)

Фиг. 6A

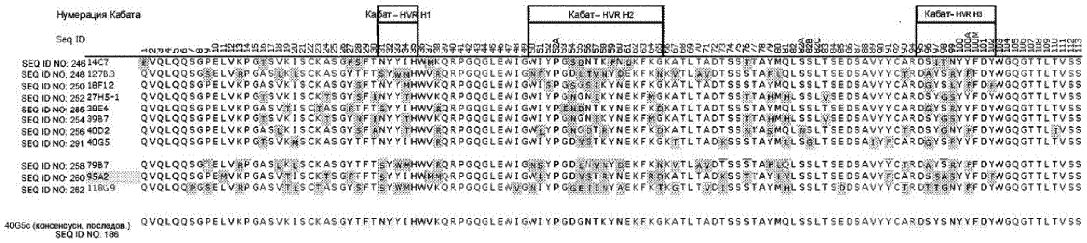
21A9	EVQLVESGGGVVQPGGSLKLSCAASGFTFSGSAMHWVRQASEKGLEWVGRIRSRANSYA TAYAASVKDRFTISRDNSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCIRDTMVRGIDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 234)
Rab 17	QSVKESEGGLFKPTDTLTLTCTVSGCSLSSCAISWVRQAPGKGLEWIGFMSVTGSAYYAN WAKSRSTITRNTNENTVTLKMTRLTAADTAIYFCARVGIGSGLNIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 264)

Фиг. 6B

Легкая цепь



Тяжелая цепь



Фиг. 7

Легкая цепь, каппа: мышиное антитело, выровненное относительно K4H1

Нумерация Кабата	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 26 27 a b c d e f 28 29 30 31 32 33 34 35 36	
K4H1	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S V L Y S S N N K N Y L A W Y	
13A3 (xCD3)	D I V L T Q S P S S L A V S A G E K V T M S C K S S Q S L L N S R T R K N Y L A W Y	
hu13A3 (xCD3)	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S L L N S R T R K N Y L A W Y	

Нумерация Кабата	37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71	
K4H1	Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T R . . . . . E S G V P D R F S G S G S G T D F	
13A3 (xCD3)	Q Q K P G Q S P K L L I Y W A S T R . . . . . E S G V P D R F S G S G S G T D F	
hu13A3 (xCD3)	Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T R . . . . . E S G V P D R F S G S G S G T D F	

Нумерация Кабата	72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107	
K4H1	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P . . . . . F T F G Q G T K V E I K	
13A3 (xCD3)	T L T I S S V Q A E D L A V Y Y C K Q S Y Y L . . . . . K T F G G G T K L E I K	SEQ ID NO: 227
hu13A3 (xCD3)	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C K Q S Y Y L . . . . . R T F G Q G T K V E I K	SEQ ID NO: 223

Тяжелая цепь: мышиное антитело, выровненное относительно K4H1

Нумерация Кабата	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 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44	
K4H1	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y Y I H . . W V R Q A P G Q G	
13A3 (xCD3)	E V Q L Q Q S G P E L V K P G A S V R I S C K A S G Y T F T S Y Y I H . . W M K Q R P G Q G	
hu13A3 (xCD3)	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y Y I H . . W V R Q A P G Q G	

Нумерация Кабата	45 46 47 48 49 50 51 52 a 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 a b c 83 84	
K4H1	L E W I G W I N P . . G S G N T N Y A Q K F Q G R V T I T R D T S T S T A Y L E L S S L R S	
13A3 (xCD3)	L E W I G W I Y P . . G N V N T K Y N E K F K G K A T L T A D K S S S T A N M Q L S S L T S	
hu13A3 (xCD3)	L E W I G W I Y P . . G N V N T K Y N E K F K G R V T I T R D T S T S T A Y L E L S S L R S	

Нумерация Кабата	85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113	
K4H1	E D T A V Y Y C A R . . . . . F D Y W G Q G T L V T V S S	
13A3 (xCD3)	E D S A V Y S C A R N H D Y Y . . . . . F D Y W G Q G T T T V S S	SEQ ID NO: 226
hu13A3 (xCD3)	E D T A V Y Y C A R N H D Y Y . . . . . F D Y W G Q G T L V T V S S	SEQ ID NO: 222

Фиг. 8A

Легкая цепь, каппа: мышиное антитело, выровненное относительно K4H4

Нумерация Кабата	1 2 3 4 5 6 7 8 9 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 a b c d e f 28 29 30 31 32 33 34 35 36	
K4H4	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S V L Y S S N N K N Y L A W Y	
30A1 (xCD3)	N I V M T Q S P S S L A V S A G E K V T M S C K S S Q S L L S G R T R K N Y L A W Y	
hu30A1 (xCD3)	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C K S S Q S L L S G R T R K N Y L A W Y	

Нумерация Кабата	37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71	
K4H4	Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T R . . . . . E S G V P D R F S G S G S G T D F	
30A1 (xCD3)	Q Q K P G Q S P K L L I Y W A S T R . . . . . E S G V P D R F T G S G S G T D F	
hu30A1 (xCD3)	Q Q K P G Q P P K L L I Y W A S T R . . . . . E S G V P D R F S G S G S G T D F	

Нумерация Кабата	72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107	
K4H4	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P . . . . . F T F G Q G T K V E I K	
30A1 (xCD3)	T L T I S S V Q A E D L A V Y Y C K Q S Y Y L . . . . . L T F G A G T K L E L K	SEQ ID NO: 231
hu30A1 (xCD3)	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C K Q S Y Y L . . . . . L T F G Q G T K V E I K	SEQ ID NO: 229

Тяжелая цепь: мышиное антитело, выровненное относительно K4H4

Нумерация Кабата	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 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 a b 36 37 38 39 40 41 42 43 44	
K4H4	E V Q L V E S G P G L V K P S E T L S L T C T V S G G S I S S G G Y Y W S W I R Q P P G K G	
30A1 (xCD3)	Q V Q L K E S G P G L V A P S Q S L S L T C T V S G F S L T N Y A I H . . W V R Q P P G K G	
hu30A1 (xCD3)	E V Q L V E S G P G L V K P S E T L S L T C T V S G F S L T N Y A I H . . W I R Q P P G K G	

Нумерация Кабата	45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 a b c 83 84	
K4H4	L E W I G Y I Y . . . Y S G S T Y Y N P S L K S R V T I S V D T S K N Q F S L K L S S V T A	
30A1 (xCD3)	L Q W L G V I W . . . A G G N T K Y N S A L M S R L S F S K D N S K S Q V F L E I N S L Q T	
hu30A1 (xCD3)	L E W I G V I W . . . A G G N T K Y N S A L M S R V T I S V D T S K N Q F S L K L S S V T A	

Нумерация Кабата	85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113	
K4H4	A D T A V Y Y C A R . . . . . F D Y W G Q G T L V T V S S	
30A1 (xCD3)	D D T A M Y Y C A R E D S S G Y V A . . . . . L D Y W G Q G T S V T V S S	SEQ ID NO: 230
hu30A1 (xCD3)	A D T A V Y Y C A R E D S S G Y V A . . . . . L D Y W G Q G T L V T V S S	SEQ ID NO: 228

Фиг. 8B

Легкая цепь, лямбда: мышиное антитело, выровненное относительно человеческой зародышевой линии

HVR L1

Нумерация Кабата 1 2 3 4 5 6 7 8 9 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 a b c 28 29 30 31 32 33 34 35 36
IGLV7-46*01 Q A V V T Q E P S . L T V S P G G T V T L T C G S S T G A V . . . T S G H Y P Y W F
41D9a (xCD3) Q A V V T Q E . A . L T T S P G G T V I L T C R S S T G A V . . . T T S N Y A N W V
hu41D9a (xCD3) Q A V V T Q E P S . L T V S P G G T V T L T C R S S T G A V . . . T T S N Y A N W F

HVR L2

Нумерация Кабата 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71
IGLV7-46*01 Q Q K P G Q A P R T L I Y D T S N K . . . . . H S W T P A R F S G S L . . L G G K A
41D9a (xCD3) Q E K P D H L F T G L I G Q T S N R . . . . . A P G V P V R F S G S L . . I G D K A
hu41D9a (xCD3) Q Q K P G Q A P R T L I Y G T S N R . . . . . A P W T P A R F S G S L . . L G G K A

HVR L3

Нумерация Кабата 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 a 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107
IGLV7-46*01 A L T L S G A Q P E D E A E Y Y C L L S Y S G A R . . . . . Y V F G T G T K V T V L IGLJ1
41D9a (xCD3) A L T I T G A Q T E D D A M Y F C A L W Y S T H . . . . . F V F G G G T K V T V K SEQ ID NO: 221
hu41D9a (xCD3) A L T L S G A Q P E D E A E Y F C A L W Y S T H . . . . . F V F G T G T K V T V L SEQ ID NO: 219

Тяжелая цепь: мышиное антитело, выровненное относительно человеческой зародышевой линии

HVR H1

Нумерация Кабата 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 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44
IGHV7-4-1*01 Q V Q L V Q S G S E L K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y A M N . . W V R Q A P G Q G
41D9a (xCD3) Q I Q L V Q S G P E L K K P G E T V K I S C K A S G Y T F T N Y G M N . . W V K Q A P G L G
hu41D9a (xCD3) Q V Q L V Q S G S E L K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T N Y G M N . . W V R Q A P G Q G

HVR H2

Нумерация Кабата 45 46 47 48 49 50 51 52 a 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 a b c 83 84
IGHV7-4-1*01 L E W M G W I N T . . N T G N P T Y A Q G F T G R F V F S L D T S V S T A Y L Q I C S L K A
41D9a (xCD3) L K W M G W I N T . . N T G K P T Y A E E F K G R F V F S L E T S A S T Y L Q I N N L K N
hu41D9a (xCD3) L E W M G W I N T . . N T G K P T Y A E E F K G R F V F S L D T S V S T A Y L Q I C S L K A

HVR H3

Нумерация Кабата 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B c 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV7-4-1*01 E D T A V Y Y C A R . . . . . F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4
41D9a (xCD3) E D T A I Y F C A R R G D Y R Y A W . . . . . F L Y W G Q G T L V T V S A SEQ ID NO: 220
hu41D9a (xCD3) E D T A V Y Y C A R R G D Y R Y A W . . . . . F L Y W G Q G T L V T V S S SEQ ID NO: 218

Фиг. 8C

Легкая цепь, лямбда: мышиное антитело, выровненное относительно человеческой зародышевой линии

HVR L1

Нумерация Кабата 1 2 3 4 5 6 7 8 9 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 a b c 28 29 30 31 32 33 34 35 36
IGLV7-46*01 Q A V V T Q E P S . L T V S P G G T V T L T C G S S T G A V . . . T S G H Y P Y W F
muSP34 Q A V V T Q E E A . L T T S P G E T V T L T C R S S T G A V . . . T T S N Y A N W V
humuSP34 E A V V T Q E P S . L T V S P G G T V T L T C R S S T G A V . . . T T S N Y A N W F

HVR L2

Нумерация Кабата 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71
IGLV7-46*01 Q Q K P G Q A P R T L I Y D T S N K . . . . . H S W T P A R F S G S L . . L G G K A
muSP34 Q E K P D H L F T G L I G G T N K R . . . . . A P G V P A R F S G S L . . I G . K A
humuSP34 Q Q K P G Q A P R T L I Y G T N K R . . . . . A P W T P A R F S G S L . . L G G K A

HVR L3

Нумерация Кабата 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 a 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107
IGLV7-46*01 A L T L S G A Q P E D E A E Y Y C L L S Y S G A R . . . . . V V F G G G T K L T V L IGLJ2/3*01
muSP34 A L T I T G A Q T E D E A I Y F C A L W Y S N L . . . . . W V F G G G T K L T V L SEQ ID NO: 217
humuSP34 A L T L S G A Q P E D E A E Y Y C A L W Y S N L . . . . . W V F G G G T K L T V L SEQ ID NO: 642

Тяжелая цепь: мышиное антитело, выровненное относительно человеческой зародышевой линии

HVR H1

Нумерация Кабата 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 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44
Consensus H3 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S . . W V R Q A P G K G
muSP34 E V Q L V E S G G G L V Q P K G S L K L S C A A S G F T F N T Y A M N . . W V R Q A P G K G
humuSP34 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F N T Y A M N . . W V R Q A P G K G

HVR H2

Нумерация Кабата 45 46 47 48 49 50 51 52 a b c 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 a b c 83 84
Consensus H3 L E W V G A I S S . . S G S S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A
muSP34 L E W V A R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D R F T I S R D D S Q S I L Y L Q M N N L K I
humuSP34 L E W V G R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A

HVR H3

Нумерация Кабата 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E f 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
Consensus H3 E D T A V Y Y C A R . . . . . F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4
muSP34 E D T A M Y Y C V R H G N F G N S Y V S W . . . . . F A Y W G Q G T L V T V S S SEQ ID NO: 216
humuSP34 E D T A V Y Y C V R H G N F G N S Y V S W . . . . . F A Y W G Q G T L V T V S S SEQ ID NO: 641

Фиг. 8D

Легкая цепь, каппа: гуманизированное антитело, выровненное относительно K4H1

Нумерация Кабата	1–23	HVR L1: 24 25 26 27 a b c d e f 28 29 30 31 32 33 34	35 36	
K4H1	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C	K S S Q S V L Y S S N N K N Y L A	W Y	
38E4	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C	K S S Q S L L N S R T R K N Y L A	W Y	
hu38E4	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C	K S S Q S L L N S R T R K N Y L A	W Y	

Нумерация Кабата	37–49	HVR L2: 50 51 52 53 54 … 55 56	57–71
K4H1	Q Q K P G Q P P K L L I Y	W A S T R . . . . . . E S	G V P D R F S G S G S G T D F
38E4	Q Q K P G Q S P K L L I Y	W T S T R . . . . . . K S	G V P D R F S G S G S G T D F
hu38E4	Q Q K P G Q P P K L L I Y	W T S T R . . . . . . K S	G V P D R F S G S G S G T D F

Нумерация Кабата	72–88	HVR L3: 89 90 91 92 93 94 95 … 96 97	98–107	
K4H1	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C	Q Q Y Y S T P . . . . . . F T	F G Q G T K V E I K	
38E4	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C	K Q S F I L . . . . R T	F G Q G T K V E I K	SEQ ID NO: 288
hu38E4	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C	K Q S F I L . . . . R T	F G Q G T K V E I K	SEQ ID NO: 290

Тяжелая цепь: гуманизированное антитело, выровненное относительно K4H1

Нумерация Кабата	1–25	26–35 (HVR H1: 31–35)	36–44
K4H1	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S	G Y T F T S Y Y I H . .	W V R Q A P G Q G
38E4	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V I V S C K A S	G F T F T S Y Y I H . .	W V R Q A P G Q G
hu38E4	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S	G F T F T S Y Y I H . .	W V R Q A P G Q G

Нумерация Кабата	45–49	HVR H2: 50 51 52 a … 53–65	66–82 a b c 83 84
K4H1	L E W I G	W I N P . . G S G N T N Y A Q K F Q G	R V T I T R D T S T S T A Y L E L S S L R S
38E4	L E W I G	W I Y P . . E N D N R K Y N E K F K D	R V T I S A D T S E S F A Y L Q L H S L R S
hu38E4	L E W I G	W I Y P . . E N D N R K Y N E K F K D	R V T I T R D T S T S T A Y L E L S S L R S

Нумерация Кабата	85–92	93 94	HVR H3: 95 96 97 98 99 100 A … B 101 102	103–113	
K4H1	E D T A V Y Y C	A R	. . . . F D Y	W G Q G T L V T V S S	
38E4	E D T A V Y Y C	A R	D G Y S R Y Y . . . . F D Y	W G Q G T L V T V S S	SEQ ID NO: 287
hu38E4	E D T A V Y Y C	A R	D G Y S R Y Y . . . . F D Y	W G Q G T L V T V S S	SEQ ID NO: 289

Фиг. 8E

Легкая цепь, каппа: мышиное антитело, выровненное относительно K4H1

Нумерация Кабата	1–23	HVR L1: 24 25 26 27 a b c d e f 28 29 30 31 32 33 34	35 36
K4H1	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C	K S S Q S V L Y S S N N K N Y L A	W Y
40G5 (xCD3e)	D I V L T Q S P S S L A V S A G E K V T M S C	K S S Q S L L N S R T R K N Y L T	W Y
hu40G5 (xCD3e)	D I V M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C	K S S Q S L L N S R T R K N Y L T	W Y

Нумерация Кабата	37–49	HVR L2: 50 51 52 53 54 … 55 56	57–71
K4H1	Q Q K P G Q P P K L L I Y	W A S T R . . . . . . E S	G V P D R F S G S G S G T D F
40G5 (xCD3e)	Q Q K P G Q S P K L L I Y	W A S T R . . . . . . D S	G V P D R F S G S G S G T D F
hu40G5 (xCD3e)	Q Q K P G Q P P K L L I Y	W A S T R . . . . . . D S	G V P D R F S G S G S G T D F

Нумерация Кабата	72–88	HVR L3: 89 90 91 92 93 94 95 … 96 97	98–107	
K4H1	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C	Q Q Y Y S T P . . . . . . F T	F G Q G T K V E I K	
40G5 (xCD3e)	T L T I S S V Q A E D L A V Y Y C	T Q S Y T L . . . . R T	F G G G T K L E I K	SEQ ID NO: 292
hu40G5 (xCD3e)	T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C	T Q S Y T L . . . . R T	F G Q G T K V E I K	SEQ ID NO: 640

Тяжелая цепь: мышиное антитело, выровненное относительно K4H1

Нумерация Кабата	1–25	26–35 (HVR H1: 31–35)	36–44
K4H1	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S	G Y T F T S Y Y I H . .	W V R Q A P G Q G
40G5 (xCD3e)	Q V Q L Q Q S G P E L V K P G T S V K M S C K A S	G Y T F T N Y Y I H . .	W V R Q R P G Q G
hu40G5 (xCD3e)	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S	G Y T F T N Y Y I H . .	W V R Q A P G Q G

Нумерация Кабата	45–49	HVR H2: 50 51 52 a … 53–65	66–82 a b c 83 84
K4H1	L E W I G	W I N P . . G S G N T N Y A Q K F Q G	R V T I T R D T S T S T A Y L E L S S L R S
40G5 (xCD3e)	L E W I G	W I Y P . . G D V S T K Y N E K F K G	K T T L T A D K S S S T A Y M L L S G L T S
hu40G5 (xCD3e)	L E W I G	W I Y P . . G D V S T K Y N E K F K G	R V T I T R D T S T S T A Y L E L S S L R S

Нумерация Кабата	85–92	93 94	HVR H3: 95 96 97 98 99 100 A … B 101 102	103–113	
K4H1	E D T A V Y Y C	A R	. . . . F D Y	W G Q G T L V T V S S	
40G5 (xCD3e)	E D S A I Y F C	A R	D G Y S F Y Y . . . . F D Y	W G Q G T T L T V S S	SEQ ID NO: 291
hu40G5 (xCD3e)	E D T A V Y Y C	A R	D G Y S F Y Y . . . . F D Y	W G Q G T L V T V S S	SEQ ID NO: 639

Фиг. 8F

A мышиное 13A3 = 0,7 нМ

Гуманизированные варианты 13A3:

Тяжелая цепь	K4 транс.	K4 транс.+ S43A
VH1 транс.	1,5 нМ	1,8 нМ
VH1 транс. + R71A	1,0 нМ	1,4 нМ
VH1транс.+ V37M + V67A + R71A + T73N	0,8 нМ	НВ
VH1транс.+ V37M + V67A + R71A + T73N + Y91F	1,2 нМ	1,4 нМ

B мышиное 30A1 = 0,4 нМ

Гуманизированные варианты 30A1:

Тяжелая цепь	K4 транс.	K4транс.+ S43A
VH3 транс.	2,9 нМ	1,4 нМ
VH3транс.+ A24V	1,7 нМ	1,7 нМ
VH3 транс. + R71K + L78V	1,8 нМ	2,2 нМ
VH3 транс.+ A24V + R71K + L78V	2,3 нМ	1,5 нМ
VH3 транс.+ A24V + V48L + F67L + I69F + R71K + L78V	2,4 нМ	1,4 нМ
VH4 транс. + V71K + F78V	15,4 нМ	5,7 нМ
VH4 транс.+ I37V + I48L + V67L + I69F + V71K + F78V	2,4 нМ	1,7 нМ

C мышиное 41D9 = 1,1 нМ

Гуманизированные варианты 41D9:

Тяжелая цепь	λ7транс.+ F36V + Q38E + A43L + P44F + T46G + Y49G + G69D + Y87F
VH7транс.+ V2I + A78T + Y91F	НВ

D мышиное SP34 = 7 нМ

Гуманизированные варианты SP34:

Легкая цепь	VH3 транс. +T93V	VH3 транс. + G49A +T93V	VH3 транс. + N73D + T93V	VH3 транс. G49A + N73D + T93V
λ7 транс. + Y49G			слабое связывание	
λ7 транс. + F36V + T46G + Y49G	15,9 нМ	21 нМ	3,5 нМ	14,5 нМ
λ7 транс. + F36V + Q38E + A43L + P44F + T46G + Y49G + T58V + Y87F			3,1 нМ	8 нМ
λ2 транс. + Y49G		нет связывания		
λ2 транс. + A43L + P44F + L46G + M47L + Y49G		слабое связывание	13 нМ	47 нМ

E мышиное 38E4 = 0,75 нМ

Гуманизированные варианты 38E4:

Тяжелая цепь	K4транс.+ P43S
VH1транс.+ R71A	0,5 нМ

F CDR мышиного 40G5 были получены из консенсусной последовательности

Гуманизированные варианты 40G5c:

Тяжелая цепь	K4 транс.
VH1транс.+ V67A + R71A	37 нМ
VH1 транс. + I69L + R71A	36 нМ
VH1 транс.+ V67A + I69L + R71A	24 нМ

Фиг. 9

Варианты	hCD3ε$^{1-27}$-Fc (нМ)	huCD3εγ (нМ)	cyCD3εγ (нМ)	Коммерческий hCD3εγ
hu13A3.v2				1
hu30A1.v2				2
hu41D9a				НД
huSP34.v52	11	19	12	4
hu38E4.v1	1.0	0.5	0.7	
hu40G5c	13	12	14	

Фиг. 10

	Версия	kacc. (1/Mc)	kдисс. (1/c)	КД (нМ)
38E4	v1	6.06E+06	0.0051	0.8
38E4	v2	2.29E+06	0.0036	1.6
38E4	v3	4.11E+06	0.0140	3.4
38E4	v4	3.25E+05	0.0034	10
40G5	**c**	**1.20E+06**	**0.01764**	**15**
38E4	v5	2.05E+06	0.0225	11
38E4	v6	5.11E+04	0.0017	34
38E4	v7	2.83E+05	0.0246	87
38E4	v8	1.12E+06	0.2018	180
38E4	v9	7.26E+04	0.0166	229

Фиг. 11

A

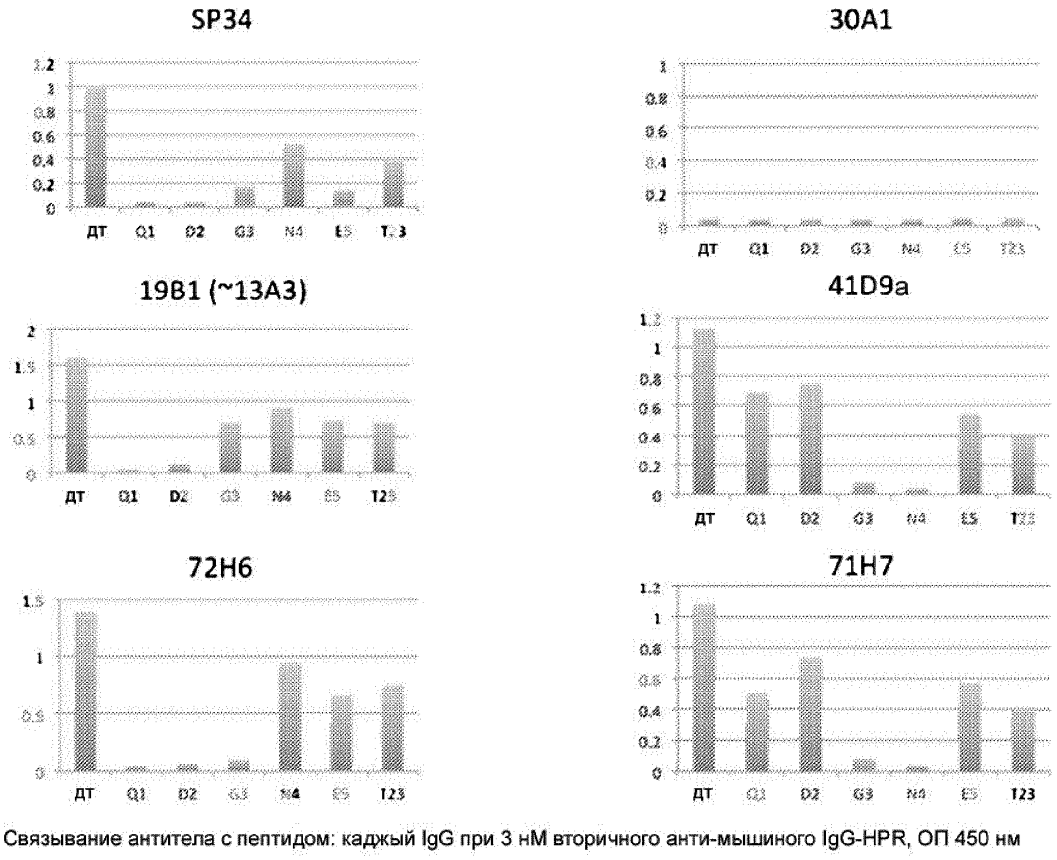
	Одноцикловая кинетика				Полноцикловая кинетика			
L3-мутанты	кас. (1/Мс)	кдис. (1/с)	КД (нМ)	соотн. (кратность)	кас. (1/Мс)	кдис. (1/с)	КД (нМ)	соотн. (кратность)
K89A	4.28E+05	1.02E-03	2.4	0.7				
Q90A					1.78E+05	4.22E-03	23.8	29.9
S91A	3.44E+05	1.35E-03	3.9	1.2				
F92A					1.46E+06	2.32E-02	15.9	20.0
I93A					3.08E+06	1.24E-02	4.0	5.1
L94A	2.83E+05	2.95E-04	1.0	0.3				
R96A			NB	NB				
T97A	2.96E+05	8.60E-04	2.9	0.9				
H3-мутанты	кас. (1/Мс)	кдис. (1/с)	КД (нМ)	соотн. (кратность)	кас. (1/Мс)	кдис. (1/с)	КД (нМ)	соотн. (кратность)
R94A	5.55E+04	4.35E-03	78.4	23.3				
D95A	1.27E+05	3.09E-03	24.3	7.2				
D95T					51140	0.001749	34.2	43.0
D95S					1.12E+06	0.2018	179.5	225.8
G96A					1.86E+06	3.57E-03	1.9	2.4
Y97A			NB					
S98A	3.85E+05	1.47E-03	3.8	1.1				
R99A			NB					
Y100A					4.60E+04	1.91E-02	414.5	521.4
Y100aA					2.83E+05	2.46E-02	87.0	109.5
F100bA			NB					
D101A	1.42E+05	3.42E-03	24.1	7.2				
Y102A	3.22E+05	1.32E-03	4.1	1.2				
hu38E4.v1	3.20E+05	1.08E-03	3.4	1.0				
hu38E4.v1					5.44E+06	4.33E-03	0.8	1.0

B

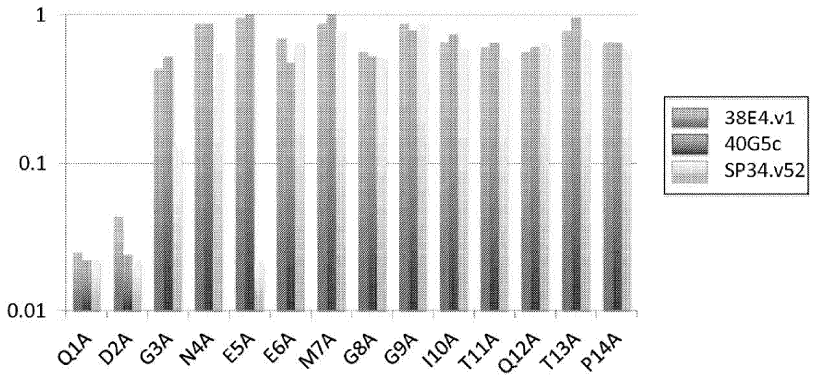
	89	90	91	92	93	94	96	97
L3	K	Q	S	F	I	L	R	T

	95	96	97	98	99	100	100a	100b	101	102
H3	D	G	Y	S	R	Y	Y	F	D	Y

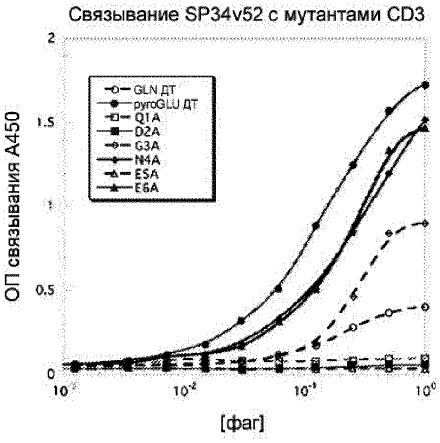
Фиг. 12

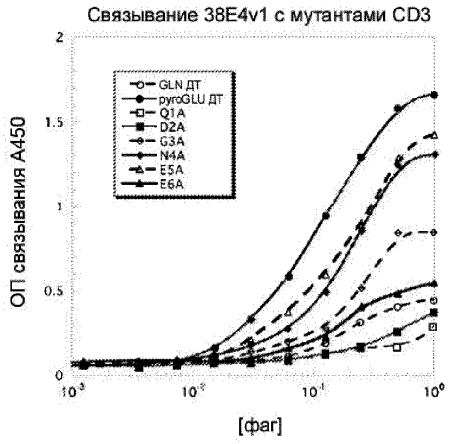


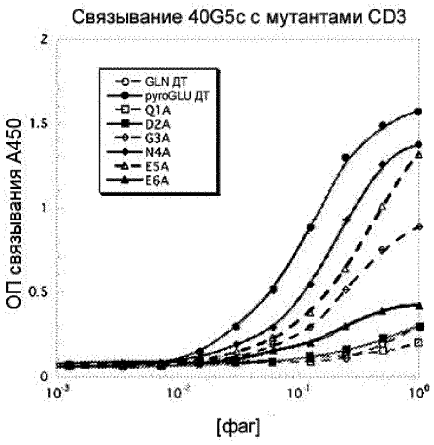
Фиг. 13A



Фиг. 13B







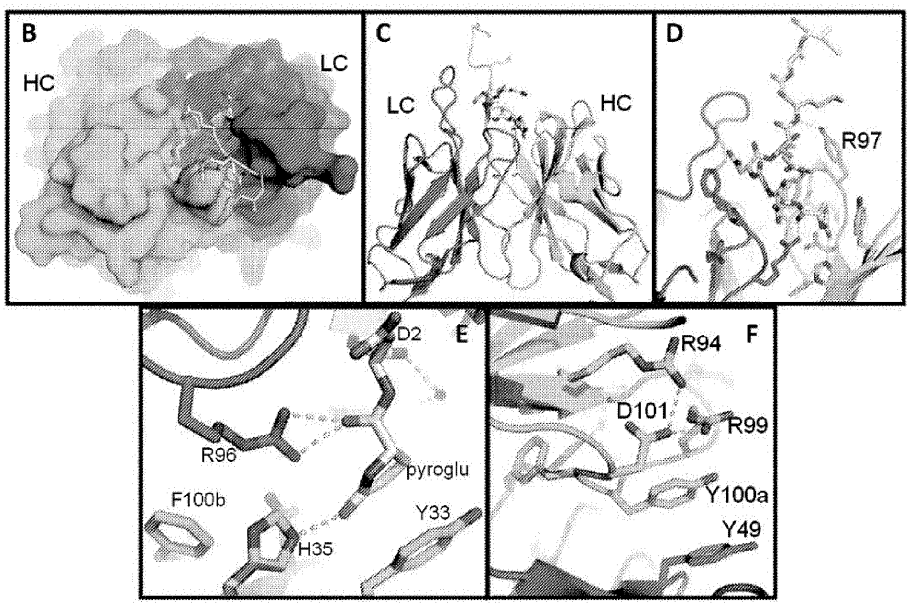
Фиг. 13C

SP34v52 Аффинность, КД (нМ)	
ДТ	12
Q1A	НС
D2A	НС
G3A	172
N4A	20
E5A	19000
E6A	17
M7A	17
G8A	27
G9A	25

38E4v1 Аффинность, КД (нМ)	
ДТ	3
Q1A	1000
D2A	1500
G3A	7
N4A	3
E5A	7
E6A	65
M7A	13
G8A	8
G9A	6

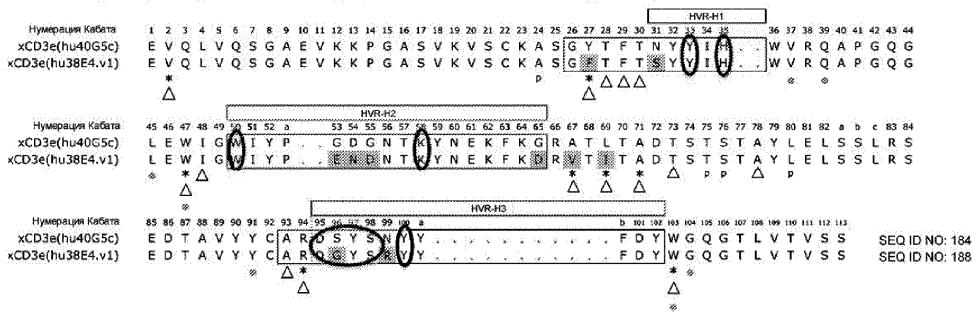
Фиг. 13D

A 16-мерная пептидная последовательность: pyroGlu-D-G-N-E-E-M-G-G-I-T-Q-T-P-Y-K

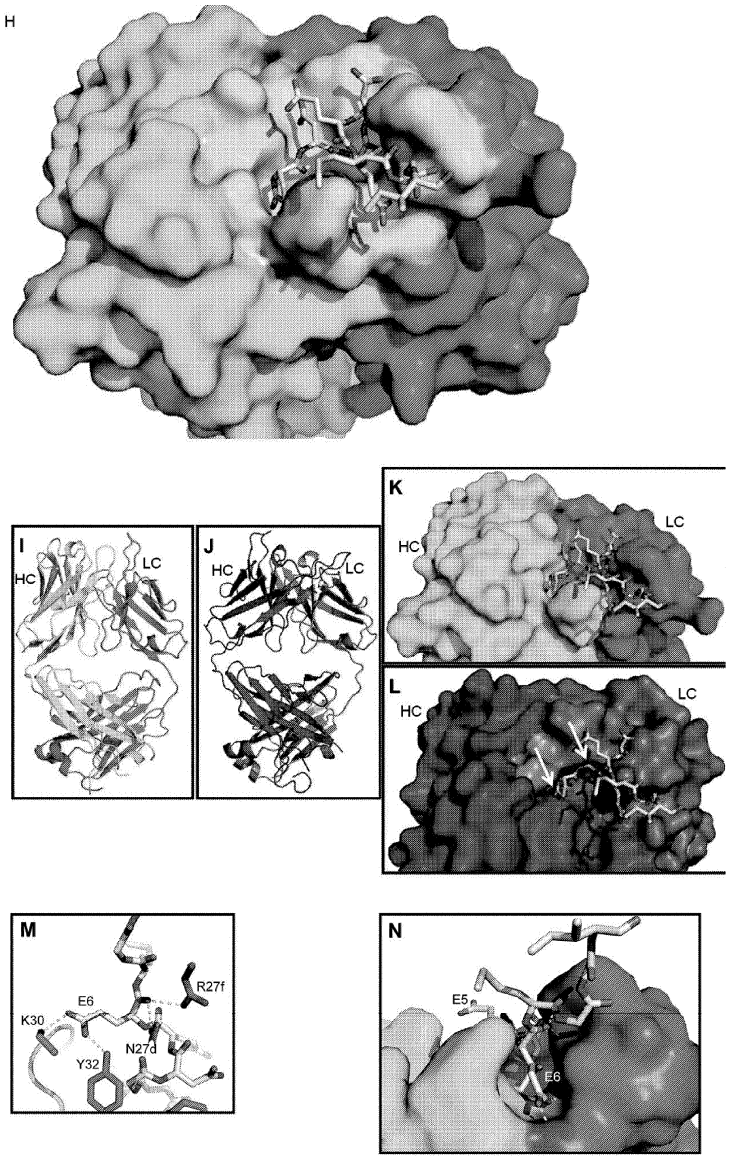


G Легкая цепь, каппа: Гуманизированное антитело, выровненное относительно xCD3e(hu40G5c)

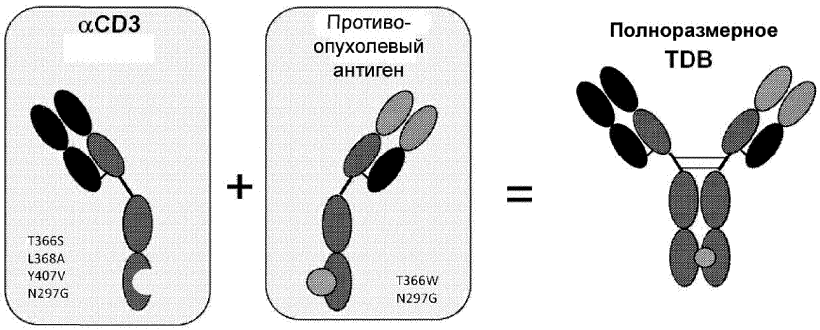
Тяжелая цепь: Гуманизированное антитело, выровненное относительно xCD3e(hu40G5c)



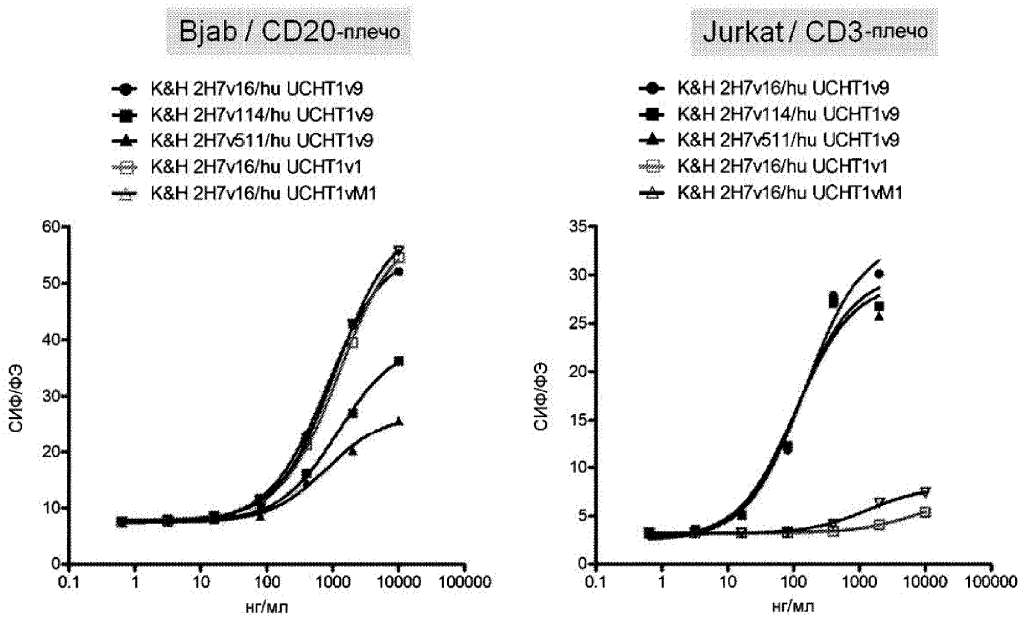
△ Верньерные позиции; Foote and Winter JMB (1992) 224:487
* Взаимодействия FW-CDR; Padlan Mol. Immunol. (1994) 31:169
⊗ Взаимодействия VH-VL; Padlan Mol. Immunol. (1994) 31:169


H
I
HC
LC
J
HC
LC
K
HC
LC
L
HC
LC
M
E6
R27f
K30
N27d
Y32
N
E5
E6

Фиг. 14


αCD3
T366S
L368A
Y407V
N297G
+
Противо-
опухолевый
антиген
T366W
N297G
=
Полноразмерное
TDB

Фиг. 15



Фиг. 16

Аффинность моновалентного связывания

Антитело	анти-CD20/2H7			анти-CD3/UCHT1		
клон	v16	v114	v511	v9	vM1	v1
Кд (нМ) *	54	44	53	4.2	318	НД

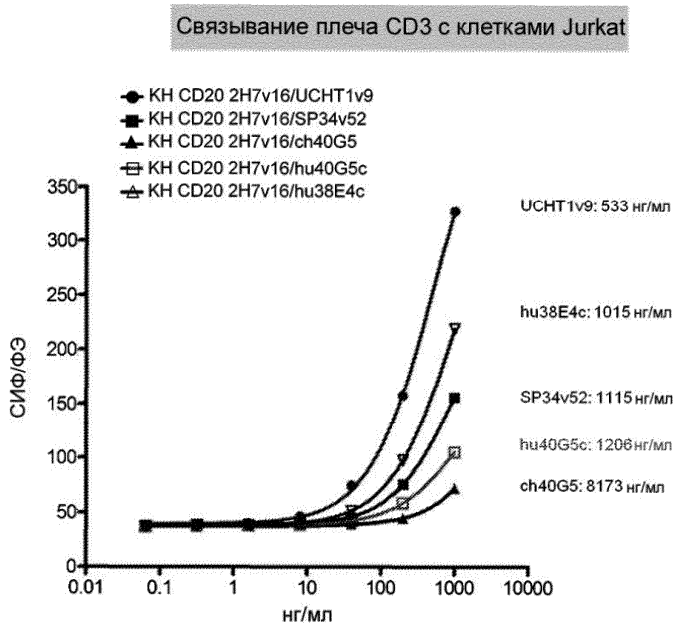
*Кд моновалентного связывания по по Скэтчарду

Аффинность бивалентного связывания

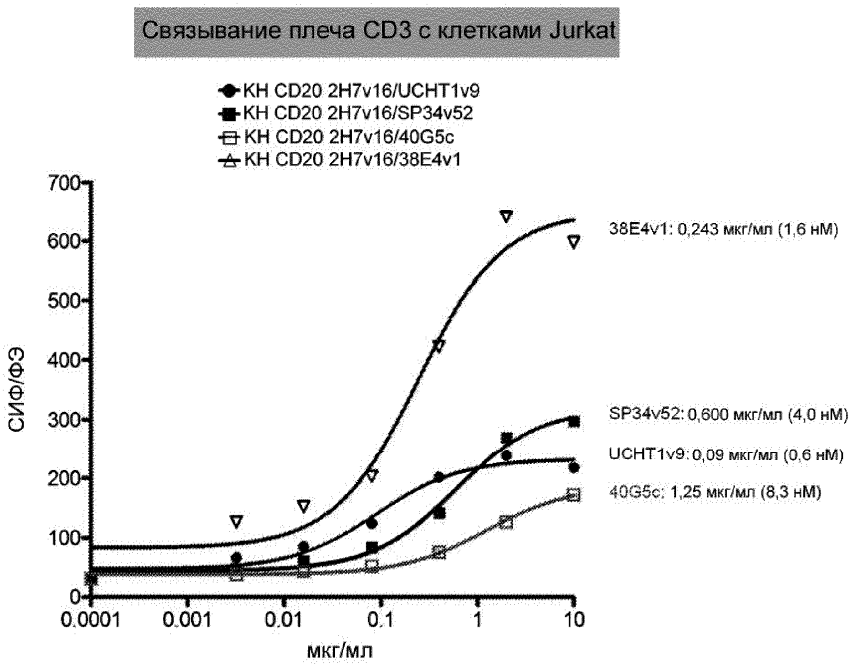
Антитело	анти-CD20/2H7 w/UCHT1v9			анти-CD3/UCHT1 w/2H7v16		
клон	v16	v114	v511	v1	vM1	v9
Кд (нМ) *	46	4.5	2.3	300	40	3

*Кд моновалентного связывания по по Скэтчарду

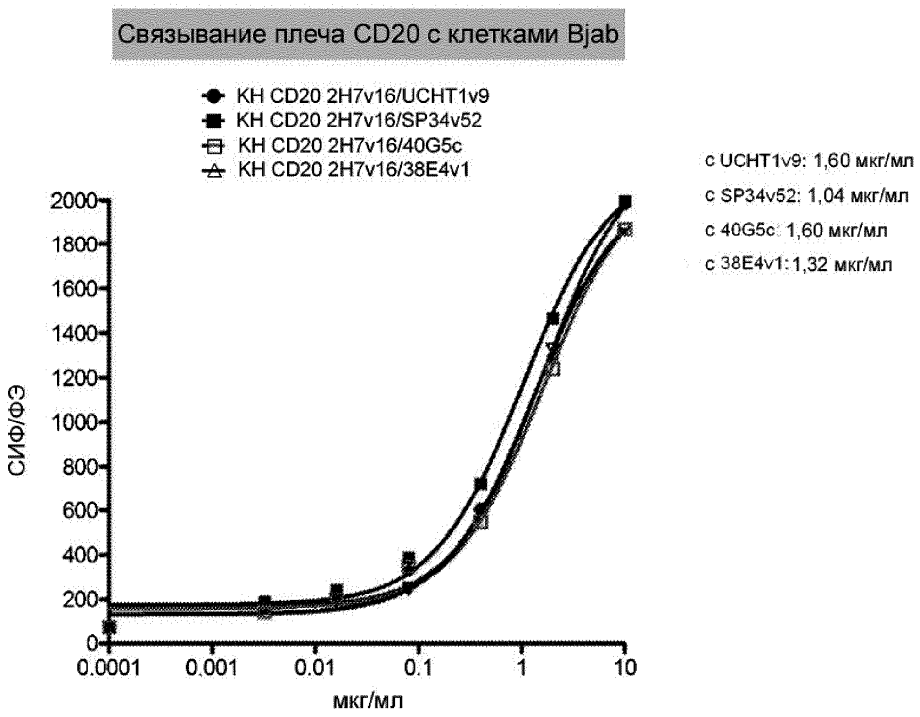
Фиг. 17



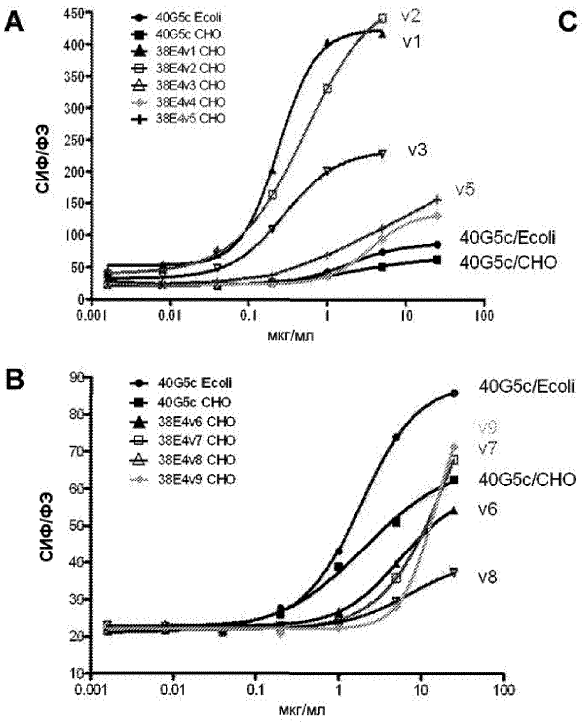
Фиг. 18


Связывание плеча CD3 с клетками Jurkat
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/40G5c
KH CD20 2H7v16/38E4v1
СИФ/ФЭ
700
600
500
400
300
200
100
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
мкг/мл
38E4v1: 0,243 мкг/мл (1,6 нМ)
SP34v52: 0,600 мкг/мл (4,0 нМ)
UCHT1v9: 0,09 мкг/мл (0,6 нМ)
40G5c: 1,25 мкг/мл (8,3 нМ)

Фиг. 19


Связывание плеча CD20 с клетками Bjab
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/40G5c
KH CD20 2H7v16/38E4v1
СИФ/ФЭ
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
мкг/мл
с UCHT1v9: 1,60 мкг/мл
с SP34v52: 1,04 мкг/мл
с 40G5c: 1,60 мкг/мл
с 38E4v1: 1,32 мкг/мл

Фиг. 20

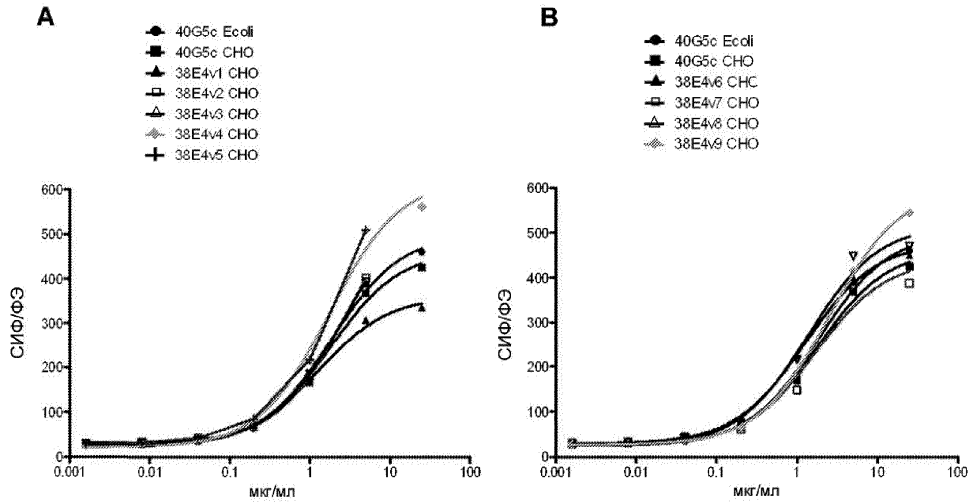


C

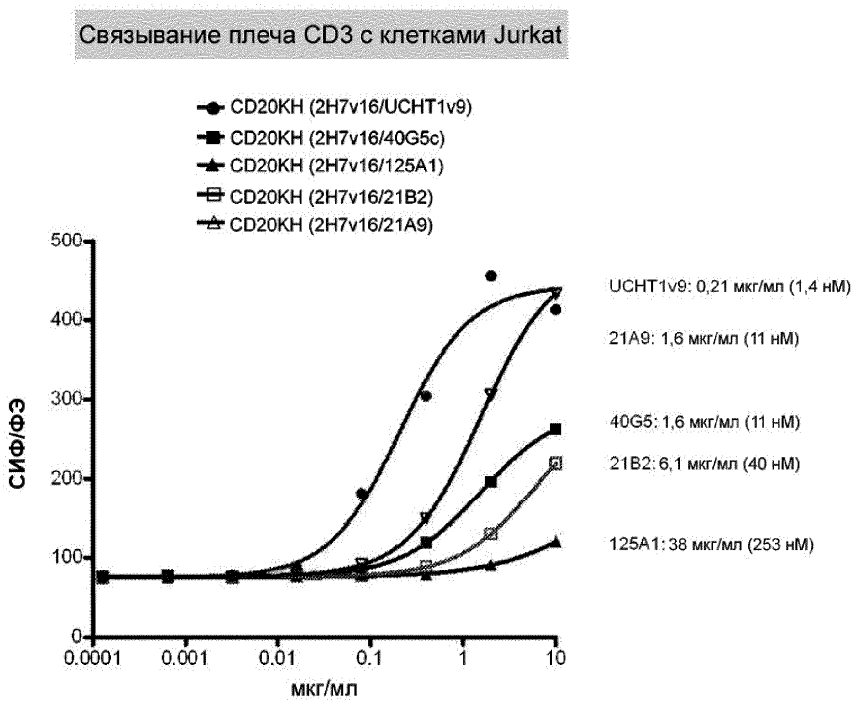
Плечо CD3	Источник	EC50/ мкг/мл
40G5c	E.coli	1.85 (~12нМ)
40G5c	CHO	2.01 (~13нМ)
38E4v1	CHO	0.24 (~1.6нМ)
v2	CHO	0.52 (~3.4нМ)
v3	CHO	0.29 (~1.9нМ)
v4	CHO	3.51(~23нМ)
v5	CHO	4.11 (~27нМ)
v6	CHO	5.56 (~36нМ)
v7	CHO	22.6 (~147нМ)
v8	CHO	7.23 (~47нМ)
v9	CHO	15.0 (~97нМ)

* Вариант N297G для всего CHO-материала

Фиг. 21



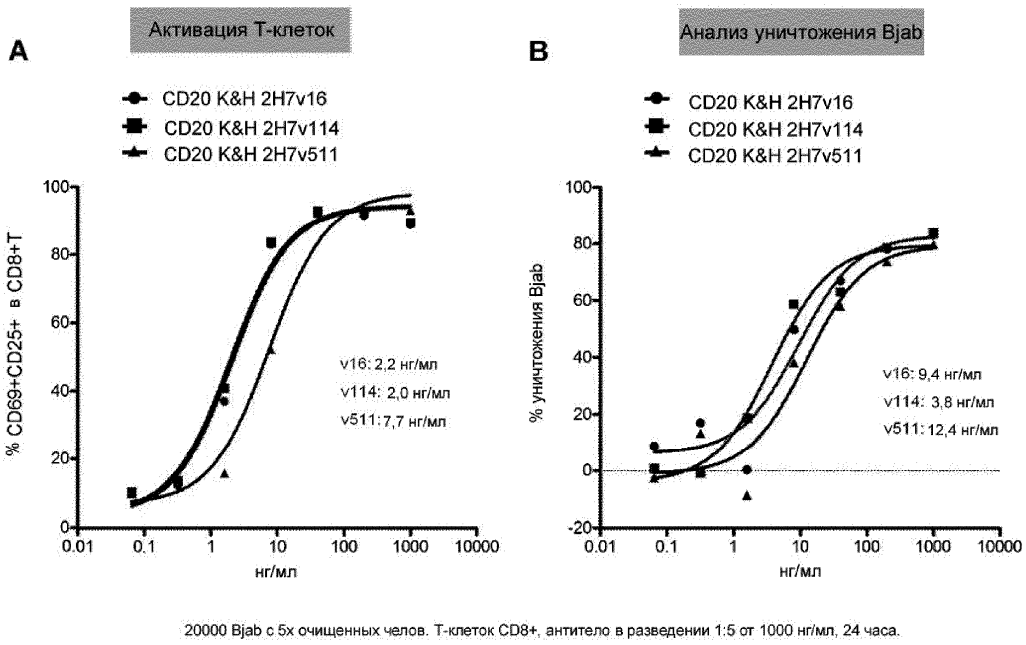
Фиг. 22



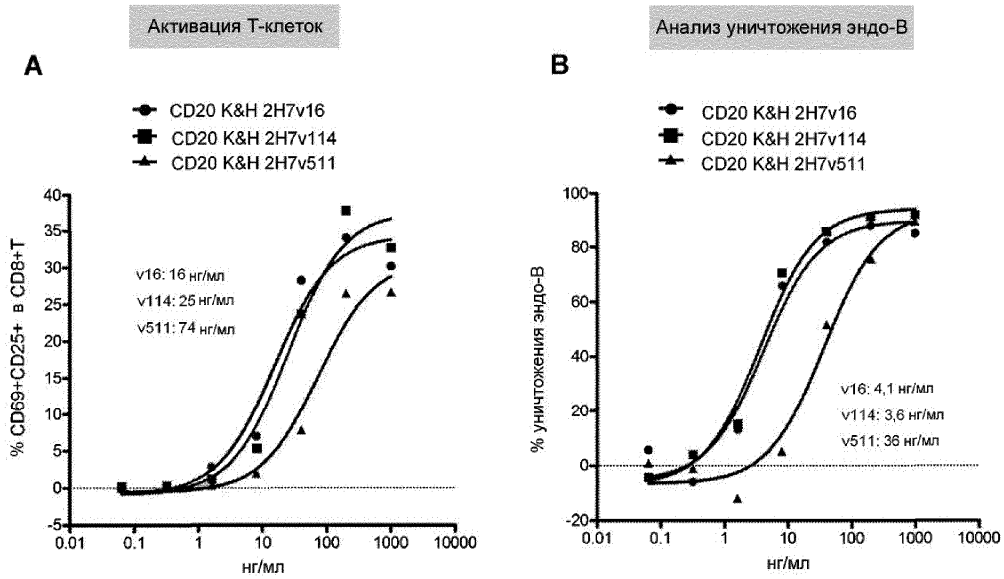
Фиг. 23

Название образца	TDB				Fab		
	kacc.(1/Mc)	kдисс. (1/c)	КД (М)	КД (нМ)	kacc.(1/Mc)	kдисс.(1/c)	КД (нМ)
40G5c (E. coli)	3.58E+05	0.0256	7.15E-08	71.5	4.01E+05	0.02533	63.2
40G5c (CHO)	5.97E+05	0.03069	5.15E-08	51.5			
sp34.v52	6.09E+05	0.00535	8.78E-09	8.8			
38E4v1	4.03E+06	0.00515	1.28E-09	1.3	6.06E+06	0.005074	0.8
38E4v2	2.11E+06	0.00513	2.43E-09	2.4	2.29E+06	0.003586	1.6
38E4v3	4.98E+06	0.01599	3.21E-09	3.2	4.11E+06	0.014	3.4
38E4v4	7.21E+05	0.0984	1.37E-07	136.5	3.25E+05	0.003361	10.3
38E4v5	3.22E+06	0.05154	1.60E-08	16.0	2.05E+06	0.02246	11.0
38E4v6	2.34E+04	0.8784	3.76E-05	37600.0	51140	0.001749	34.2
38E4v7	1.14E+06	0.2897	2.54E-07	254.2	2.83E+05	0.02464	87.0
38E4v8	1.13E+04	0.04426	3.93E-06	3933.0	1.12E+06	0.2018	179.5
38E4v9	1.59E+04	1.018	6.42E-05	64210.0	72610	0.0166	228.6

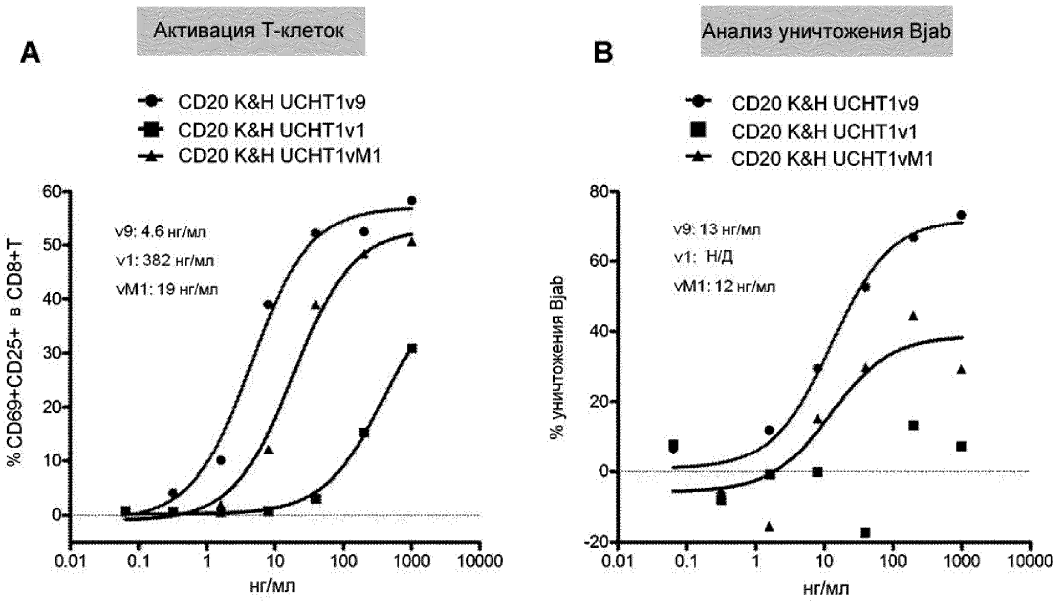
Фиг. 24


A
Активация Т-клеток
CD20 K&H 2H7v16
CD20 K&H 2H7v114
CD20 K&H 2H7v511
% CD69+CD25+ в CD8+T
v16: 2,2 нг/мл
v114: 2,0 нг/мл
v511: 7,7 нг/мл
нг/мл
B
Анализ уничтожения Bjab
CD20 K&H 2H7v16
CD20 K&H 2H7v114
CD20 K&H 2H7v511
% уничтожения Bjab
v16: 9,4 нг/мл
v114: 3,8 нг/мл
v511: 12,4 нг/мл
нг/мл
20000 Bjab с 5х очищенных челов. Т-клеток CD8+, антитело в разведении 1:5 от 1000 нг/мл, 24 часа.

Фиг. 25

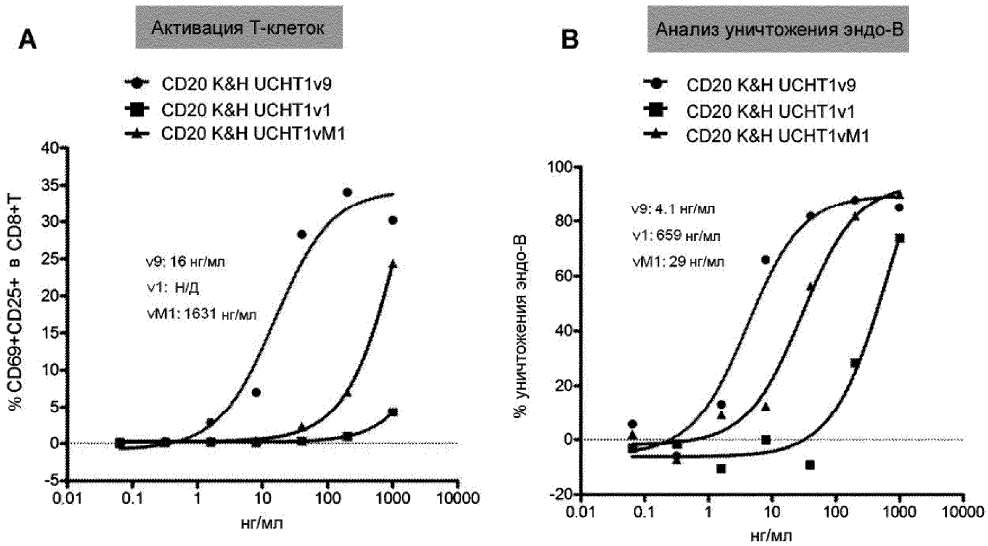

A
Активация Т-клеток
CD20 K&H 2H7v16
CD20 K&H 2H7v114
CD20 K&H 2H7v511
% CD69+CD25+ в CD8+T
v16: 16 нг/мл
v114: 25 нг/мл
v511: 74 нг/мл
нг/мл
B
Анализ уничтожения эндо-B
CD20 K&H 2H7v16
CD20 K&H 2H7v114
CD20 K&H 2H7v511
% уничтожения эндо-B
v16: 4,1 нг/мл
v114: 3,6 нг/мл
v511: 36 нг/мл
нг/мл

Фиг. 26



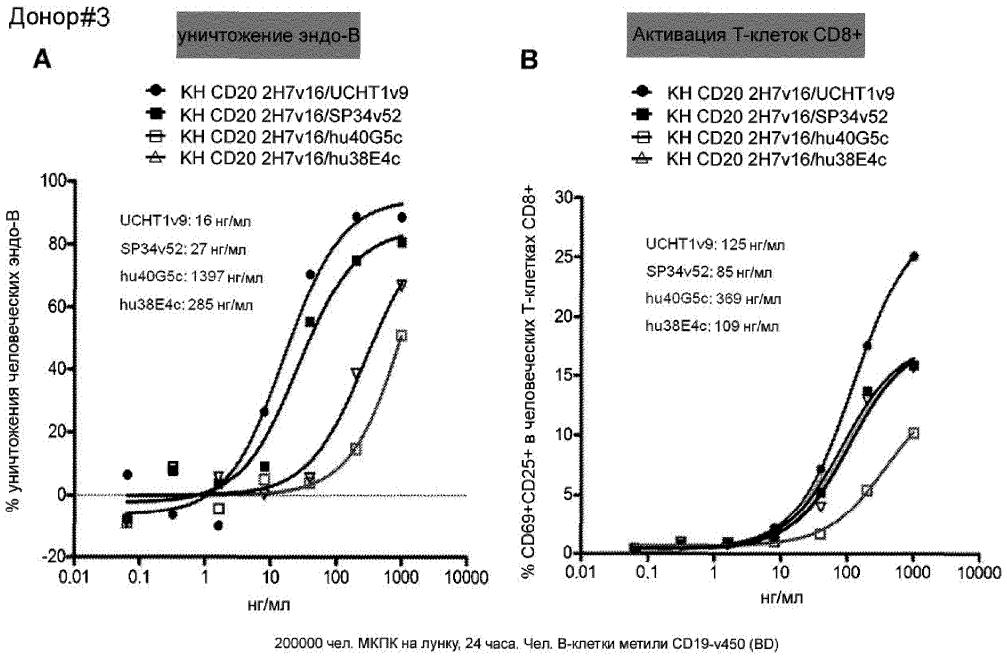
20000 Bjab с 10x человеческих МКПК, антитело в разведении 1:5 от 1000 нг/мл, 24 часа.

Фиг. 27

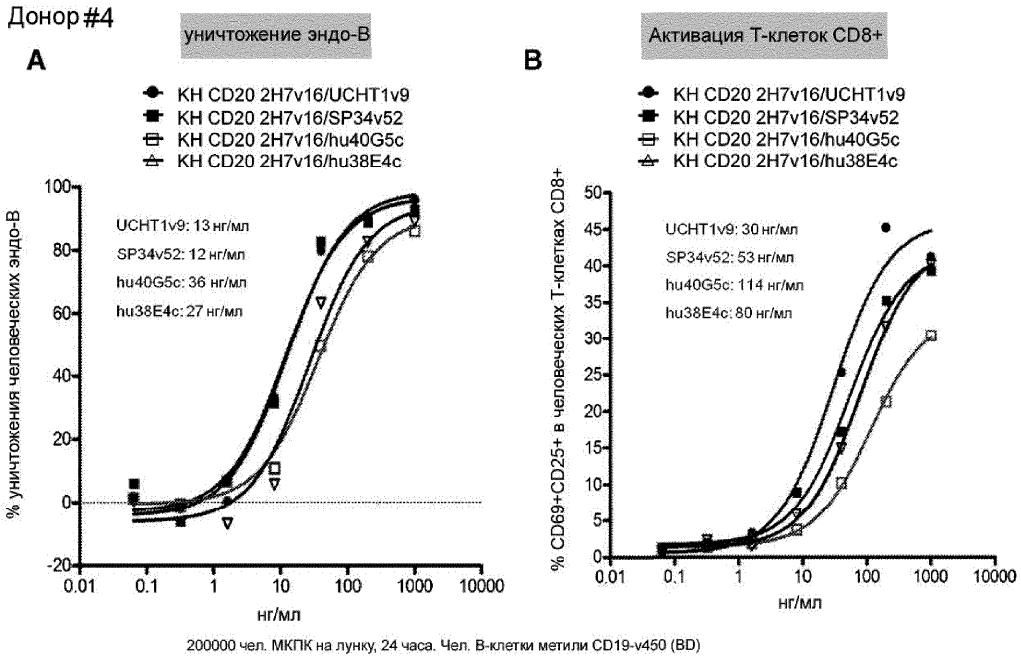


200000 одних человеческих МКПК, антитело в разведении 1:5 от 1000 нг/мл, 24 часа.

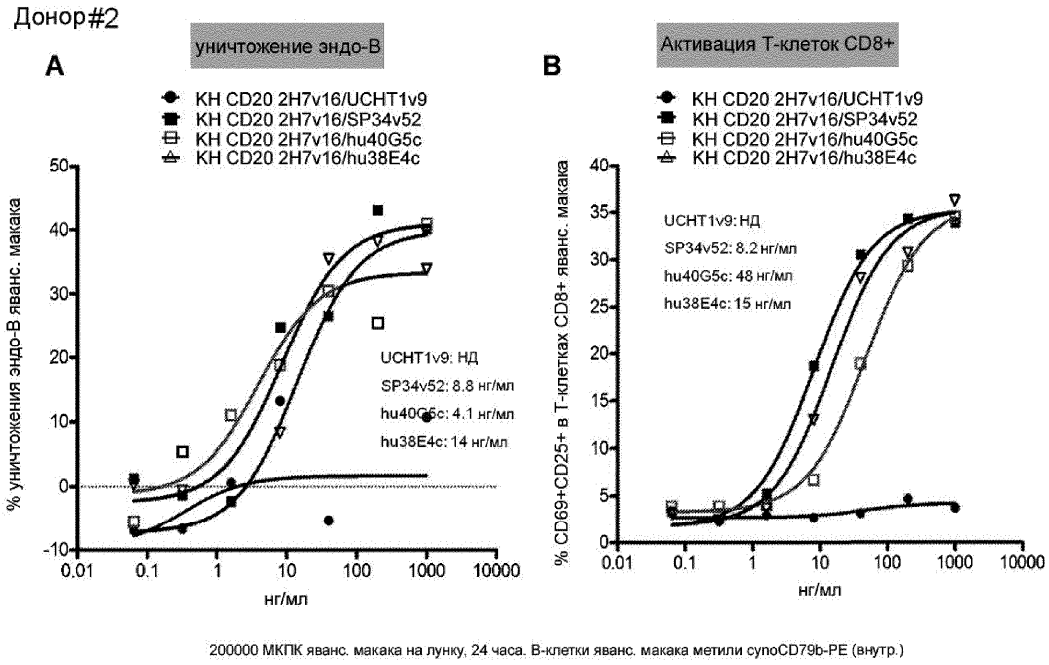
Фиг. 28


Донор#3
уничтожение эндо-В
A
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/hu40G5c
KH CD20 2H7v16/hu38E4c
UCHT1v9: 16 нг/мл
SP34v52: 27 нг/мл
hu40G5c: 1397 нг/мл
hu38E4c: 285 нг/мл
% уничтожения человеческих эндо-В
нг/мл
Активация Т-клеток CD8+
B
UCHT1v9: 125 нг/мл
SP34v52: 85 нг/мл
hu40G5c: 369 нг/мл
hu38E4c: 109 нг/мл
% CD69+CD25+ в человеческих Т-клетках CD8+
200000 чел. МКПК на лунку, 24 часа. Чел. В-клетки метили CD19-v450 (BD)

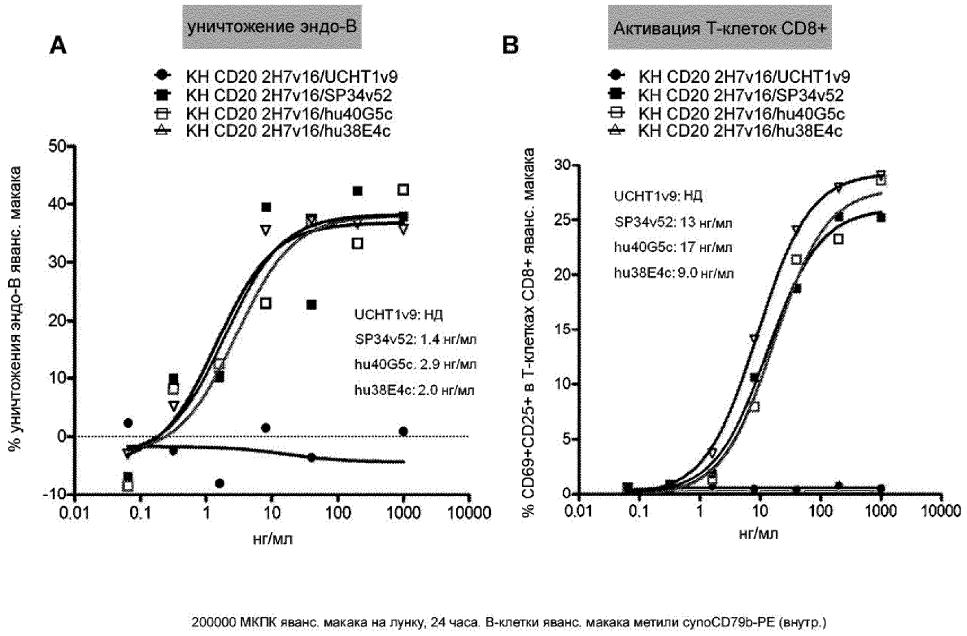
Фиг. 29


Донор#4
уничтожение эндо-В
A
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/hu40G5c
KH CD20 2H7v16/hu38E4c
UCHT1v9: 13 нг/мл
SP34v52: 12 нг/мл
hu40G5c: 36 нг/мл
hu38E4c: 27 нг/мл
% уничтожения человеческих эндо-В
нг/мл
Активация Т-клеток CD8+
B
UCHT1v9: 30 нг/мл
SP34v52: 53 нг/мл
hu40G5c: 114 нг/мл
hu38E4c: 80 нг/мл
% CD69+CD25+ в человеческих Т-клетках CD8+
200000 чел. МКПК на лунку, 24 часа. Чел. В-клетки метили CD19-v450 (BD)

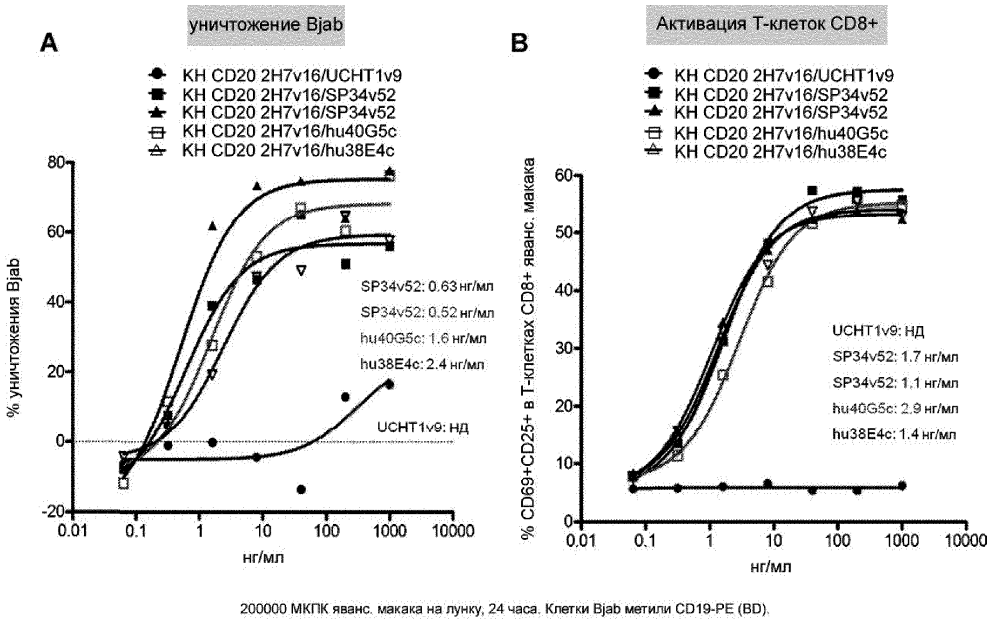
Фиг. 30


Донор#2
A
уничтожение эндо-B
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/hu40G5c
KH CD20 2H7v16/hu38E4c
% уничтожения эндо-B яванс. макака
UCHT1v9: НД
SP34v52: 8.8 нг/мл
hu40G5c: 4.1 нг/мл
hu38E4c: 14 нг/мл
нг/мл
B
Активация Т-клеток CD8+
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/hu40G5c
KH CD20 2H7v16/hu38E4c
% CD69+CD25+ в Т-клетках CD8+ яванс. макака
UCHT1v9: НД
SP34v52: 8.2 нг/мл
hu40G5c: 48 нг/мл
hu38E4c: 15 нг/мл
нг/мл
200000 МКПК яванс. макака на лунку, 24 часа. B-клетки яванс. макака метили cynoCD79b-PE (внутр.)

Фиг. 31

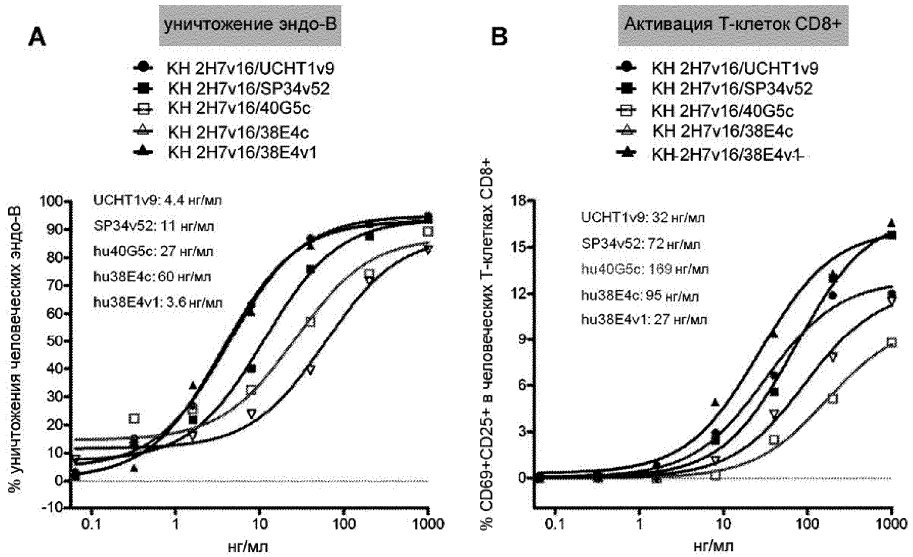

A
уничтожение эндо-B
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/hu40G5c
KH CD20 2H7v16/hu38E4c
% уничтожения эндо-B яванс. макака
UCHT1v9: НД
SP34v52: 1.4 нг/мл
hu40G5c: 2.9 нг/мл
hu38E4c: 2.0 нг/мл
нг/мл
B
Активация Т-клеток CD8+
KH CD20 2H7v16/UCHT1v9
KH CD20 2H7v16/SP34v52
KH CD20 2H7v16/hu40G5c
KH CD20 2H7v16/hu38E4c
% CD69+CD25+ в Т-клетках CD8+ яванс. макака
UCHT1v9: НД
SP34v52: 13 нг/мл
hu40G5c: 17 нг/мл
hu38E4c: 9.0 нг/мл
нг/мл
200000 МКПК яванс. макака на лунку, 24 часа. B-клетки яванс. макака метили cynoCD79b-PE (внутр.)

Фиг. 32



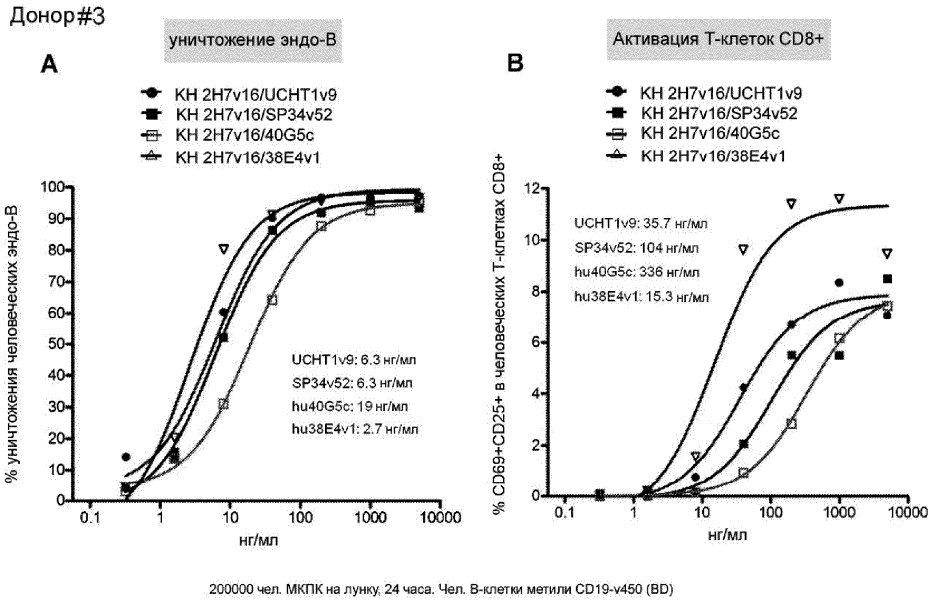
200000 МКПК яванс. макака на лунку, 24 часа. Клетки Bjab метили CD19-PE (BD).

Фиг. 33

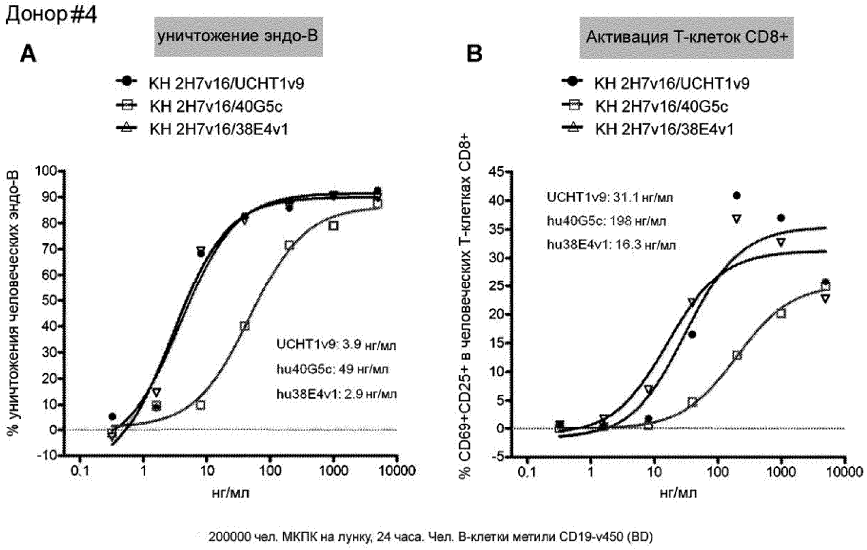


200000 чел. МКПК на лунку, 24 часа. Чел. B-клетки метили CD19-v450 (BD).

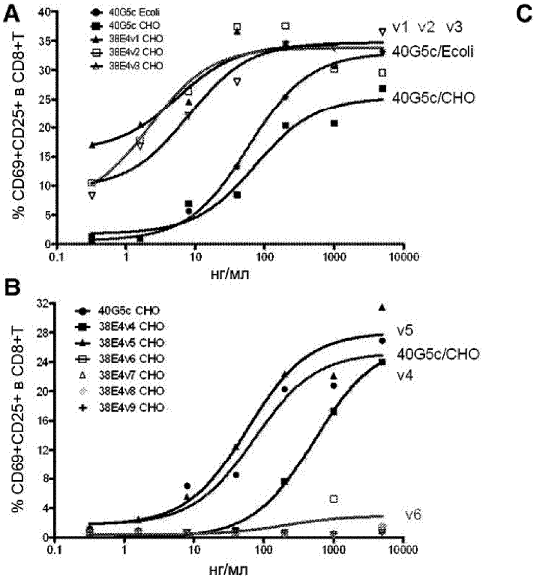
Фиг. 34


Донор#3
уничтожение эндо-В
A
KH 2H7v16/UCHT1v9
KH 2H7v16/SP34v52
KH 2H7v16/40G5c
KH 2H7v16/38E4v1
% уничтожения человеческих эндо-В
UCHT1v9: 6.3 нг/мл
SP34v52: 6.3 нг/мл
hu40G5c: 19 нг/мл
hu38E4v1: 2.7 нг/мл
нг/мл
Активация Т-клеток CD8+
B
KH 2H7v16/UCHT1v9
KH 2H7v16/SP34v52
KH 2H7v16/40G5c
KH 2H7v16/38E4v1
% CD69+CD25+ в человеческих Т-клетках CD8+
UCHT1v9: 35.7 нг/мл
SP34v52: 104 нг/мл
hu40G5c: 336 нг/мл
hu38E4v1: 15.3 нг/мл
нг/мл
200000 чел. МКПК на лунку, 24 часа. Чел. В-клетки метили CD19-v450 (BD)

Фиг. 35


Донор#4
уничтожение эндо-В
A
KH 2H7v16/UCHT1v9
KH 2H7v16/40G5c
KH 2H7v16/38E4v1
% уничтожения человеческих эндо-В
UCHT1v9: 3.9 нг/мл
hu40G5c: 49 нг/мл
hu38E4v1: 2.9 нг/мл
нг/мл
Активация Т-клеток CD8+
B
KH 2H7v16/UCHT1v9
KH 2H7v16/40G5c
KH 2H7v16/38E4v1
% CD69+CD25+ в человеческих Т-клетках CD8+
UCHT1v9: 31.1 нг/мл
hu40G5c: 198 нг/мл
hu38E4v1: 16.3 нг/мл
нг/мл
200000 чел. МКПК на лунку, 24 часа. Чел. В-клетки метили CD19-v450 (BD)

Фиг. 36



C

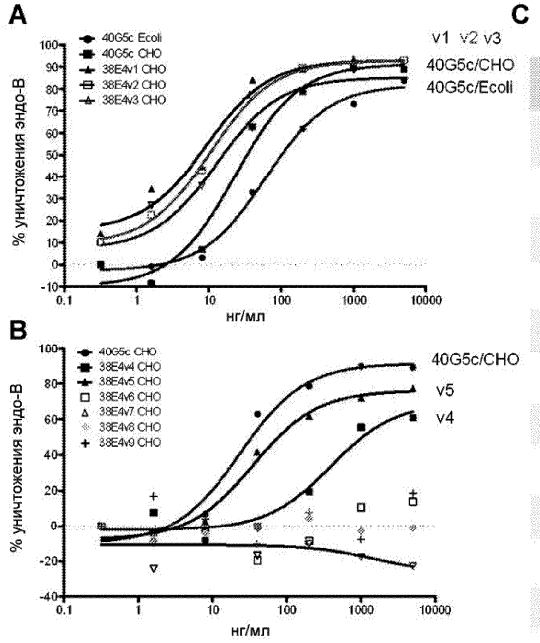
Донор #1 – 24 ч

CD3-плечо	Источник	Активация CD8+T EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	59.4
40G5c	CHO	74.2
38E4v1	CHO	5.46
v2	CHO	2.27
v3	CHO	8.10
v4	CHO	530
v5	CHO	59.2
v6	CHO	НД
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК

Фиг. 37



C

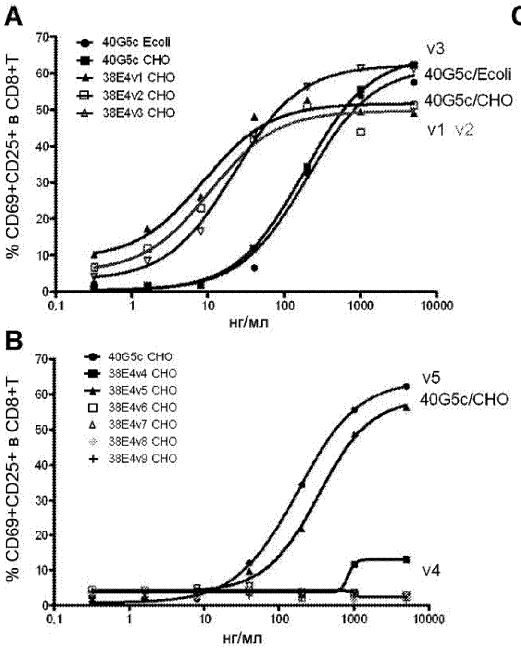
Донор #1 – 24 ч

CD3-плечо	Источник	уничтожение эндо-B EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	61.4
40G5c	CHO	23.4
38E4v1	CHO	9.20
v2	CHO	10.5
v3	CHO	12.9
v4	CHO	391
v5	CHO	35.3
v6	CHO	НД
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК

Фиг. 38



C

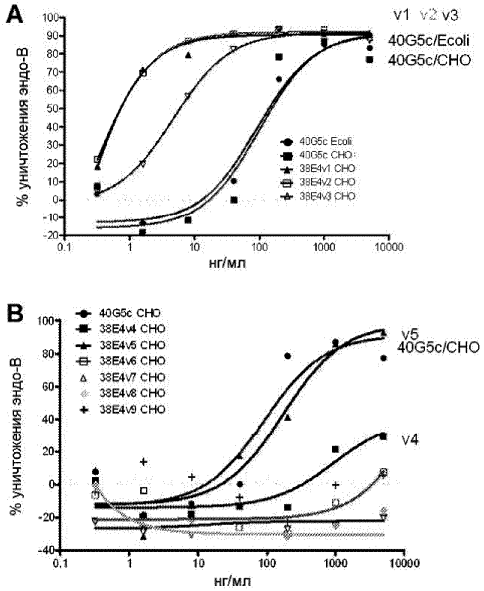
Донор#1 - 48 ч

CD3-плечо	Источник	Активация CD8+T EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	196
40G5c	CHO	178
38E4v1	CHO	8.73
v2	CHO	10.5
v3	CHO	22.1
v4	CHO	829
v5	CHO	328
v6	CHO	НД
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК.

Фиг. 39



C

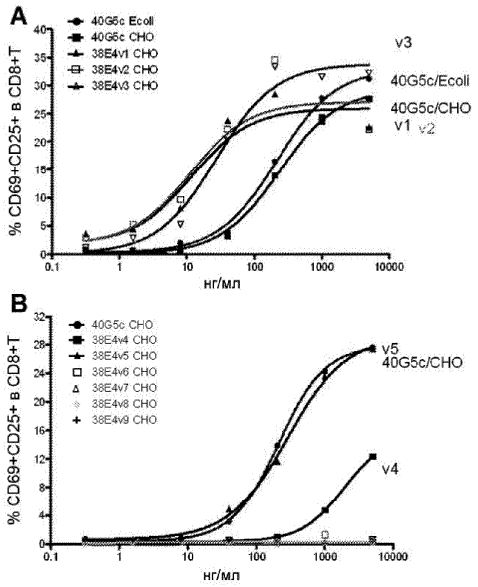
Донор#1 - 48 ч

CD3-плечо	Источник	уничтожение эндо-B EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	99.5
40G5c	CHO	92.0
38E4v1	CHO	0.197
v2	CHO	0.282
v3	CHO	4.84
v4	CHO	934
v5	CHO	173
v6	CHO	НД
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК.

Фиг. 40



C

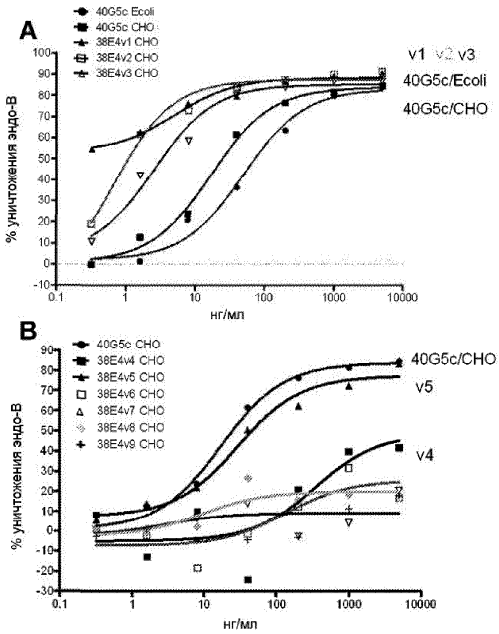
Донор#2 - 24 ч

CD3-плечо	Источник	Активация CD8+T EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	215
40G5c	CHO	233
38E4v1	CHO	12.0
v2	CHO	11.4
v3	CHO	27.6
v4	CHO	9.51
v5	CHO	1.42
v6	CHO	НД
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК.

Фиг. 41



C

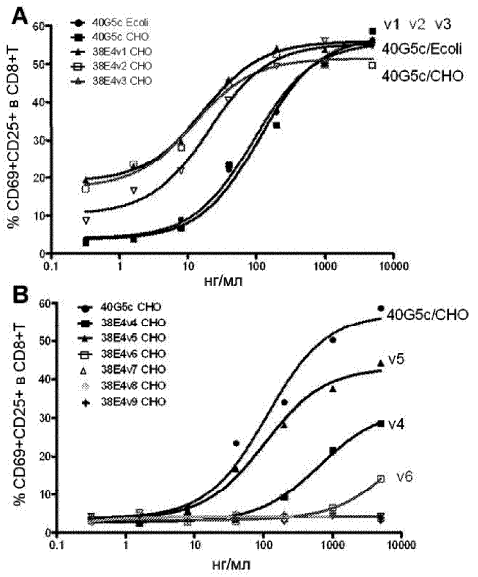
Донор#2 - 24 ч

CD3-плечо	Источник	уничтожение эндо-B EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	50.3
40G5c	CHO	17.1
38E4v1	CHO	5.21
v2	CHO	0.624
v3	CHO	2.55
v4	CHO	343
v5	CHO	29.4
v6	CHO	НД
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК.

Фиг. 42



C

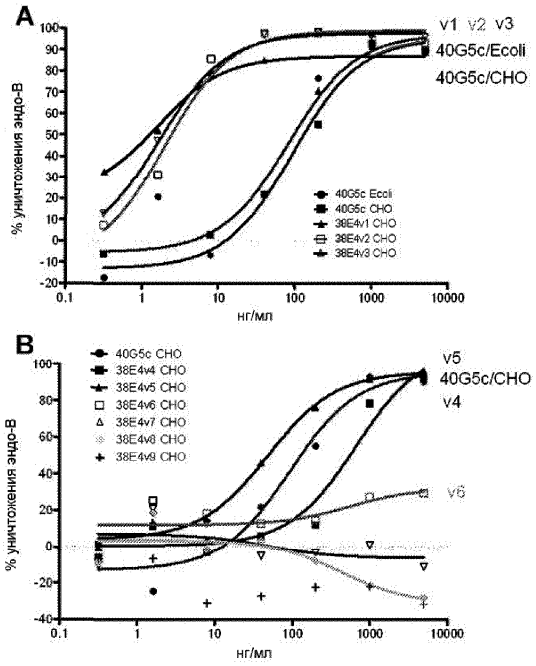
Донор#2 - 48 ч

CD3-плечо	Источник	Активация CD8+T EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	90.4
40G5c	CHO	111
38E4v1	CHO	16.7
v2	CHO	12.6
v3	CHO	21.0
v4	CHO	631
v5	CHO	102
v6	CHO	8820
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК.

Фиг. 43



C

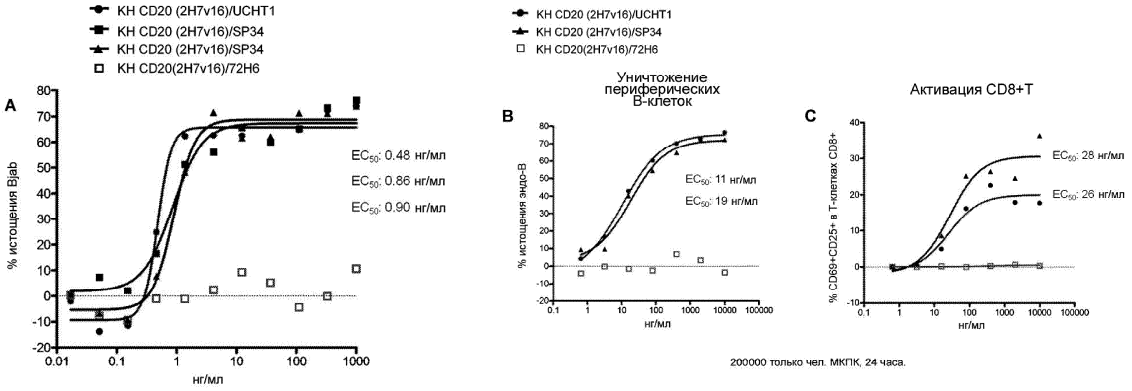
Донор#2 - 48 ч

CD3-плечо	Источник	уничтожение эндо-В EC50 / нг/мл
40G5c	E.coli	81.7
40G5c	CHO	92.8
38E4v1	CHO	1.59
v2	CHO	1.97
v3	CHO	1.70
v4	CHO	671
v5	CHO	49.2
v6	CHO	550
v7	CHO	НД
v8	CHO	НД
v9	CHO	НД

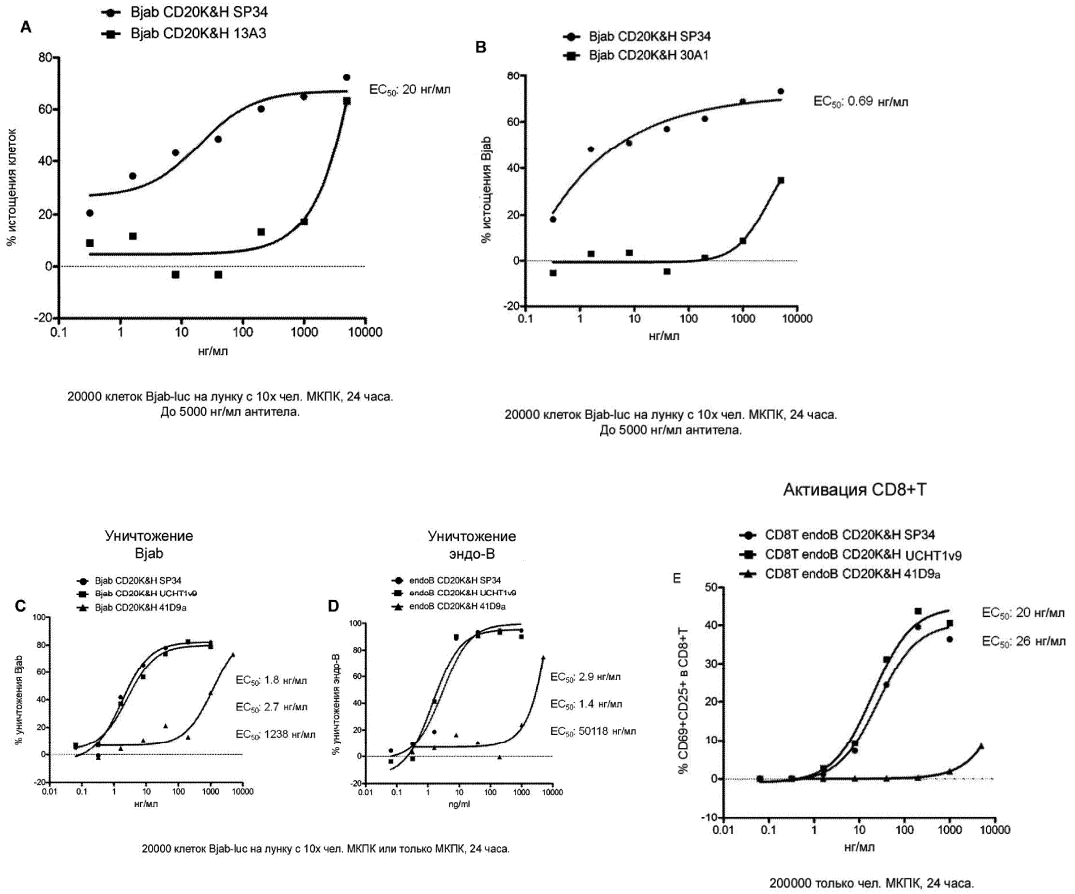
* Вариант N297G для всего CHO-материала

200000 только чел. МКПК.

Фиг. 44

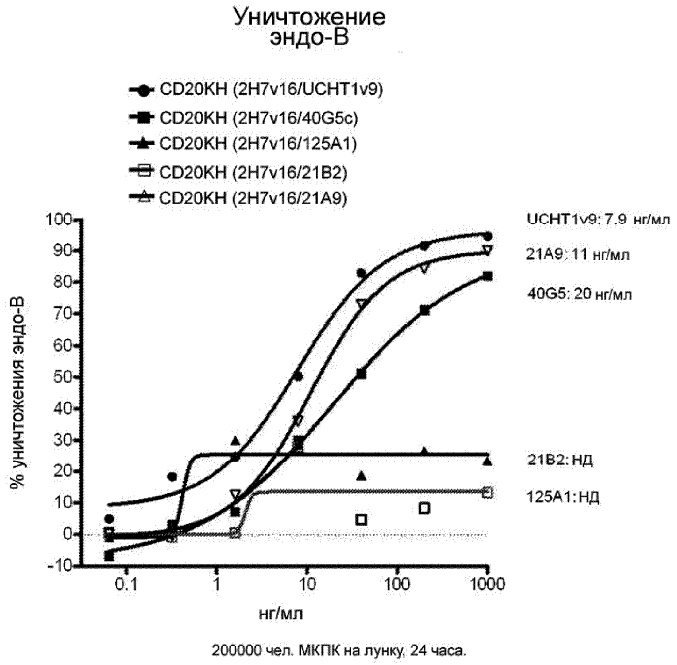

KH CD20 (2H7v16)/UCHT1
KH CD20 (2H7v16)/SP34
KH CD20 (2H7v16)/SP34
KH CD20(2H7v16)/72H6
A
% истощения Bjab
EC50: 0.48 нг/мл
EC50: 0.86 нг/мл
EC50: 0.90 нг/мл
нг/мл
20000 клеток Bjab-luc на лунку с 10х чел. МКПК, 24 часа.
KH CD20 (2H7v16)/UCHT1
KH CD20 (2H7v16)/SP34
KH CD20(2H7v16)/72H6
Уничтожение периферических В-клеток
B
% истощения эндо-В
EC50: 11 нг/мл
EC50: 19 нг/мл
нг/мл
Активация CD8+T
C
% CD69+CD25+ в Т-клетках CD8+
EC50: 28 нг/мл
EC50: 26 нг/мл
нг/мл
200000 только чел. МКПК, 24 часа.

Фиг. 45


A
Bjab CD20K&H SP34
Bjab CD20K&H 13A3
% истощения клеток
EC50: 20 нг/мл
нг/мл
20000 клеток Bjab-luc на лунку с 10х чел. МКПК, 24 часа.
До 5000 нг/мл антитела.
B
Bjab CD20K&H SP34
Bjab CD20K&H 30A1
% истощения Bjab
EC50: 0.69 нг/мл
нг/мл
20000 клеток Bjab-luc на лунку с 10х чел. МКПК, 24 часа.
До 5000 нг/мл антитела.
Уничтожение Bjab
C
Bjab CD20K&H SP34
Bjab CD20K&H UCHT1v9
Bjab CD20K&H 41D9a
% уничтожения Bjab
EC50: 1.8 нг/мл
EC50: 2.7 нг/мл
EC50: 1238 нг/мл
нг/мл
Уничтожение эндо-В
D
endoB CD20K&H SP34
endoB CD20K&H UCHT1v9
endoB CD20K&H 41D9a
% уничтожения эндо-В
EC50: 2.9 нг/мл
EC50: 1.4 нг/мл
EC50: 50118 нг/мл
ng/ml
20000 клеток Bjab-luc на лунку с 10х чел. МКПК или только МКПК, 24 часа.
Активация CD8+T
E
CD8T endoB CD20K&H SP34
CD8T endoB CD20K&H UCHT1v9
CD8T endoB CD20K&H 41D9a
% CD69+CD25+ в CD8+T
EC50: 20 нг/мл
EC50: 26 нг/мл
нг/мл
200000 только чел. МКПК, 24 часа.

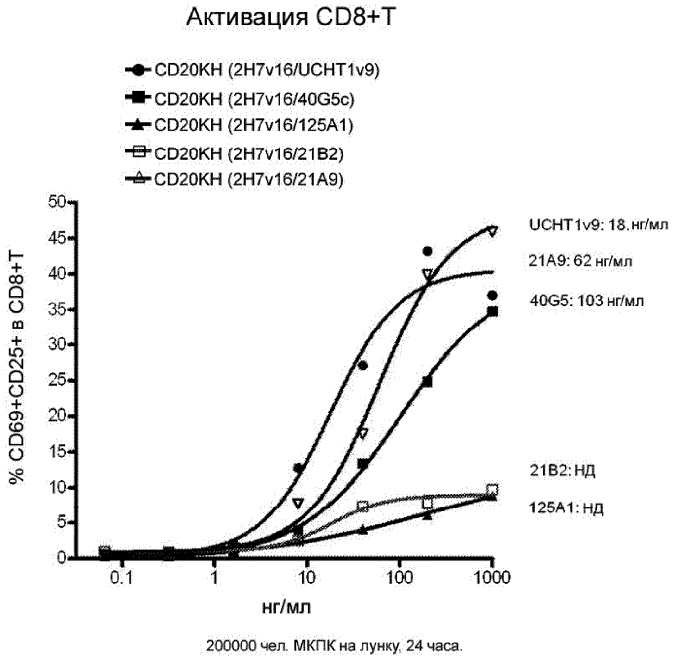
Фиг. 46

Донор #1



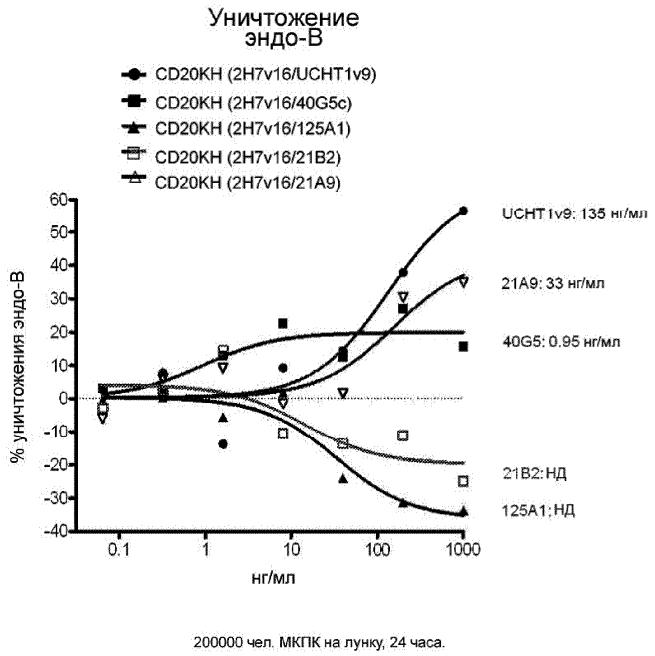
Фиг. 47A

Донор #1



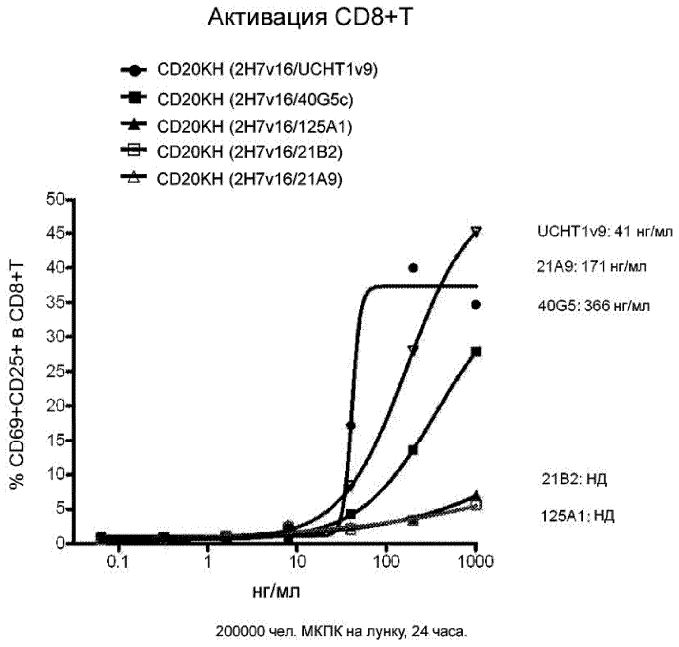
Фиг. 47B

Донор #2



Фиг. 48A

Донор #2



Фиг. 48B

плечо CD20	плечо CD3	Формат	Эфф-сть In vitro
2H7v16	UCHT1v9	K&H	высок.
2H7v16	72H6	K&H	нет
2H7v16	13A3	K&H	низк.
2H7v16	30A1	K&H	низк.
2H7v16	41D9a	K&H	низк.
2H7v16	SP34v52	K&H	высок.
2H7v16	40G5c	K&H	высок.
2H7v16	38E4c, 38E4V1-V9	K&H	высок.
2H7v16	21B2	K&H	оч. низк.
2H7v16	125A1	K&H	оч. низк.
2H7v16	21A9	K&H	высок.

Фиг. 49

Легкая цепь, каппа: Гуманизированное антитело, выровненное относительно K1H3

```
                                                                HVR L1
Нумерация Кабата  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 26 27             28 29 30 31 32 33 34 35 36
K1H3              D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q . . . . . . G I S S Y L A W Y
2H7.v16.knob      D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S   . . . . . . S S V S Y M H W Y

                                                         HVR L2
Нумерация Кабата  37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54             55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71
K1H3              Q Q K P G K A P K L L I Y A A S S L . . . . . Q S G V P S R F S G S G S G T D F
2H7.v16.knob      Q Q K P G K A P K P L I Y A P S N L . . . . . A S G V P S R F S G S G S G T D F

                                                           HVR L3
Нумерация Кабата  72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95             96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107
K1H3              T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y Y S Y P . . . . . . F T F G Q G T K V E I K
2H7.v16.knob      T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q W S F N P . . . . . . P T F G Q G T K V E I K  SEQ ID NO: 267
```

Тяжелая цепь: Гуманизированное антитело, выровненное относительно K1H3

```
                                                                         HVR H1
Нумерация Кабата  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 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35     36 37 38 39 40 41 42 43 44
K1H3              E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S . . W V R Q A P G K G
2H7.v16.knob      E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G Y T F T S Y N M H . . W V R Q A P G K G

                                          HVR H2
Нумерация Кабата  45 46 47 48 49 50 51 52 a     53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 a b c 83 84
K1H3              L E W V G A I S S . . S G S S T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A
2H7.v16.knob      L E W V G A I Y P . . G N G D T S Y N Q K F K G R F T I S V D K S K N T L Y L Q M N S L R A

                                                 HVR H3
Нумерация Кабата  85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 a b c d                   e 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
K1H3              E D T A V Y Y C A R . . . . . . . . . . . . . . . . . . F D Y W G Q G T L V T V S S
2H7.v16.knob      E D T A V Y Y C A R V V Y Y S N S Y W Y . . . . . . . . F D V W G Q G T L V T V S S  SEQ ID NO: 266
```

Фиг. 50

Легкая цепь, каппа: Гуманизированное антитело, выровненное относительно K4H1

HVR L1

Нумерация Кабата	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	26	27	a	b	c	d	e	f	28	29	30	31	32	33	34	35	36
K4H1	D	I	V	M	T	Q	S	P	D	S	L	A	V	S	L	G	E	R	A	T	I	N	C	K	S	S	Q	S	V	L	Y	S	S	N	N	K	N	Y	L	A	W	Y
hu40G5c	D	I	V	M	T	Q	S	P	D	S	L	A	V	S	L	G	E	R	A	T	I	N	C	K	S	S	Q	S	I	L	N	S	R	T	R	K	N	Y	L	A	W	Y

HVR L2

Нумерация Кабата	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
K4H1	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F
hu40G5c	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	W	A	S	T	R	.	.	.	.	.	E	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F

HVR L3

Нумерация Кабата	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
K4H1	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	Y	S	T	P	.	.	.	.	.	.	.	F	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K
hu40G5c	T	L	T	I	S	S	L	Q	A	E	D	V	A	V	Y	Y	C	T	Q	S	F	I	L	.	.	.	.	.	.	.	.	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K

SEQ ID NO: 185

Тяжелая цепь: Гуманизированное антитело, выровненное относительно K4H1

HVR H1

Нумерация Кабата	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	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
K4H1	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	S	Y	Y	I	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q	G
hu40G5c	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	N	Y	Y	I	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	Q	G

HVR H2

Нумерация Кабата	45	46	47	48	49	50	51	52	a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	a	b	c	83	84
K4H1	L	E	W	I	G	W	I	N	P	.	.	G	S	G	N	T	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	R	V	T	I	T	R	D	T	S	T	S	T	A	Y	L	E	L	S	S	L	R	S
hu40G5c	L	E	W	I	G	W	I	Y	P	.	.	G	D	G	N	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	R	A	T	L	T	A	D	T	S	T	S	T	A	Y	L	E	L	S	S	L	R	S

HVR H3

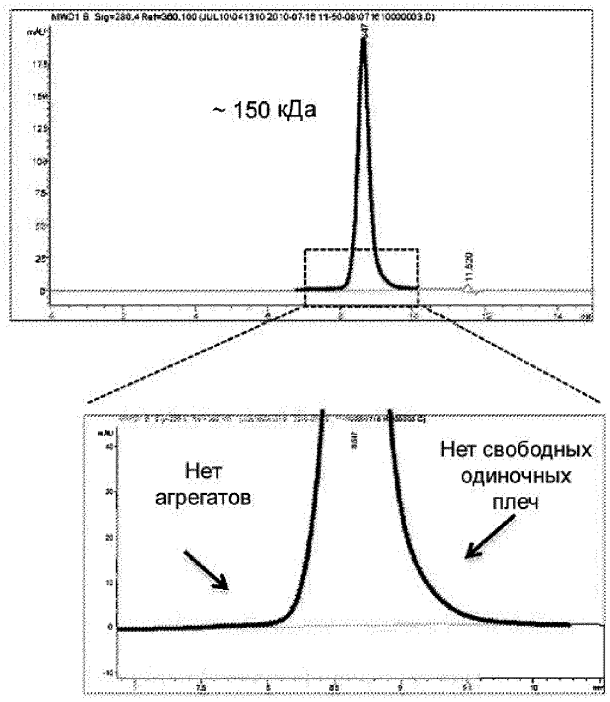
Нумерация Кабата	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	a	b	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
K4H1	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	.	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
hu40G5c	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	Y	S	N	Y	Y	.	.	.	.	.	.	.	F	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

SEQ ID NO: 184

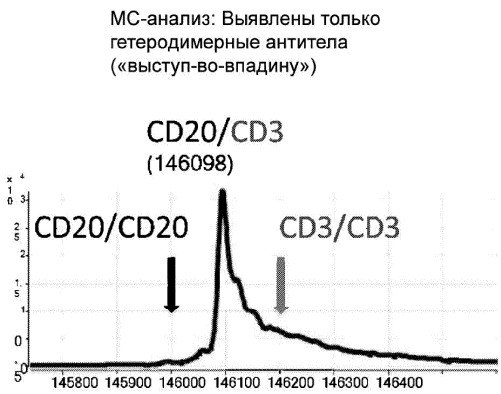
Фиг. 51

Анализ КК для CD20 TDB

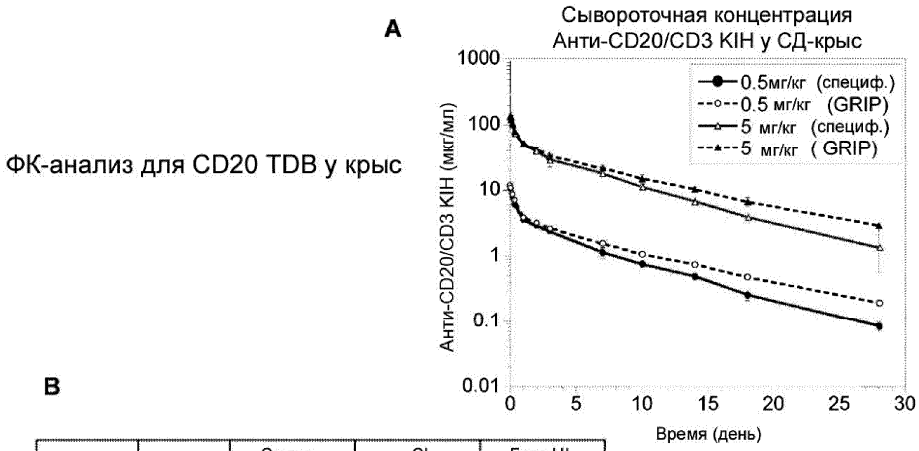
ЭХ-анализ: Агрегация не выявлена



Фиг. 52А

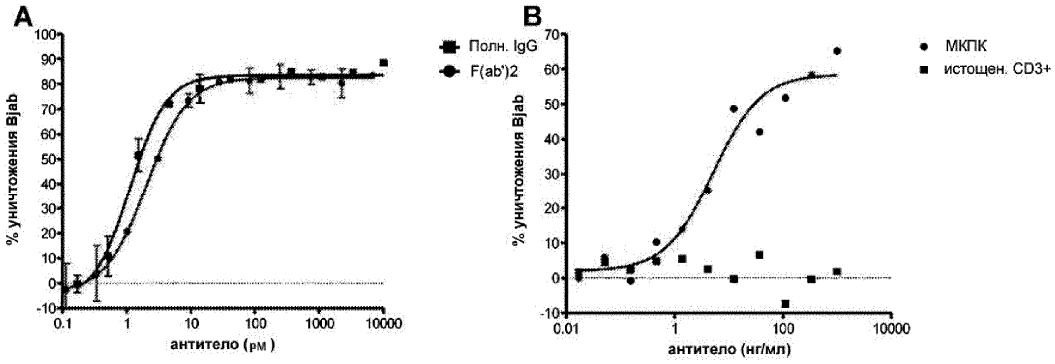


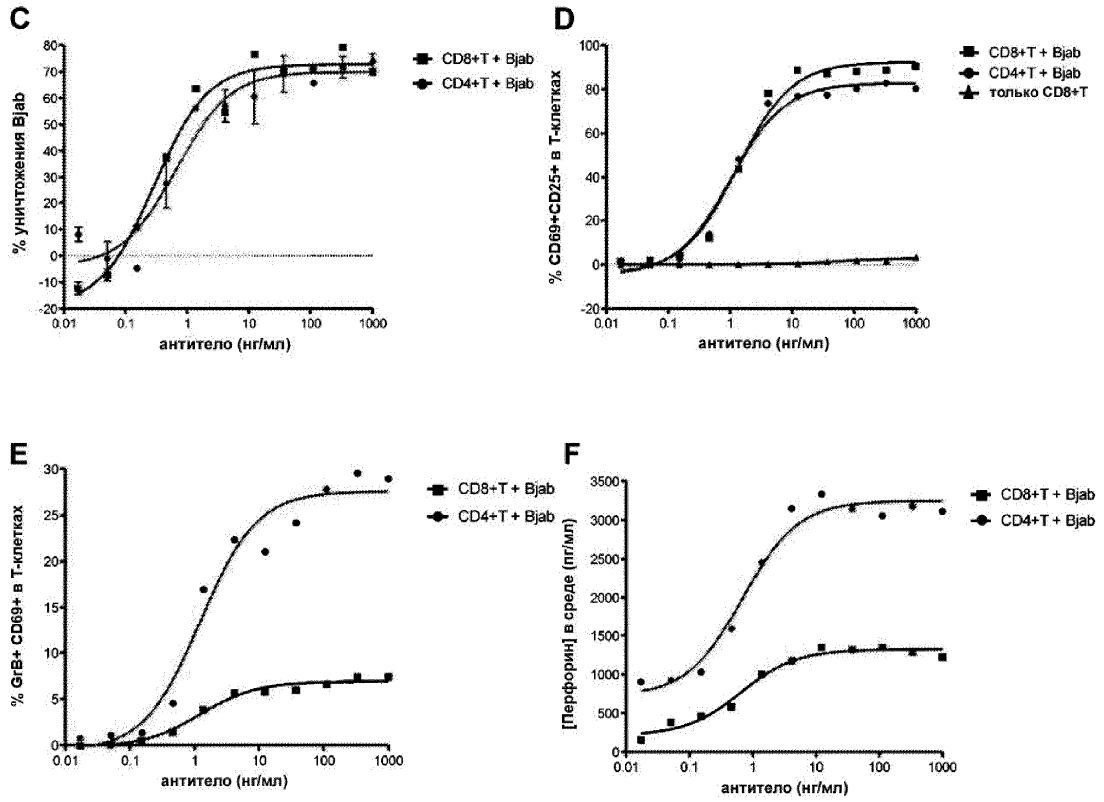
Фиг. 52B



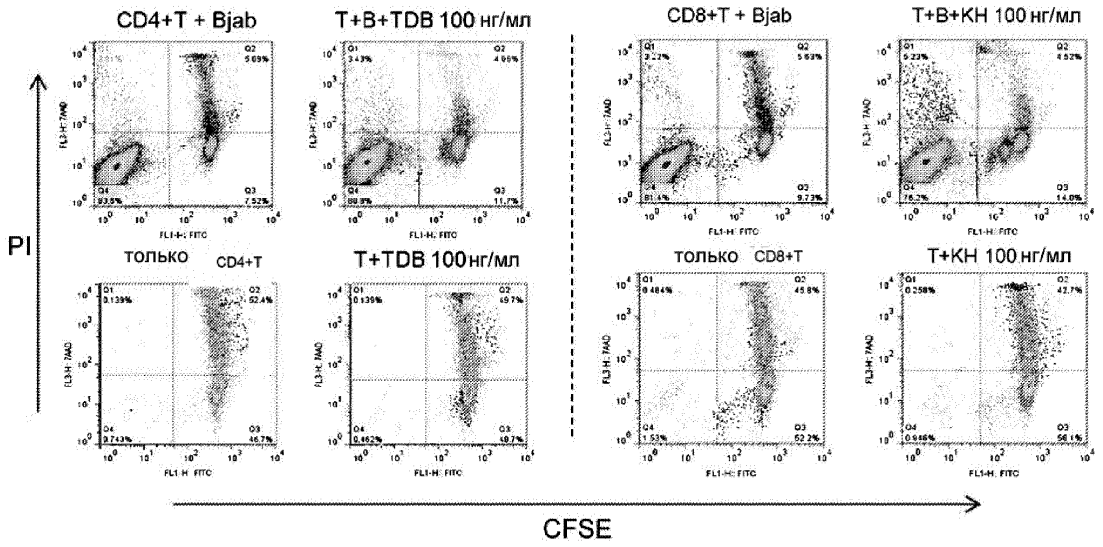
Доза	Анализ	Смакс (мкг/мл)	CL (мл/день/кг)	Бета HL (день)
0.5	GRIP	12.0 ± 0.600	14.1 ± 0.255	6.08 ± 0.116
5	GRIP	139 ± 20.6	10.5 ± 0.942	6.40 ± 0.572
0.5	Специф.	11.9 ± 0.638	18.5 ± 0.529	4.62 ± 0.185
5	Специф.	137 ± 18.2	13.3 ± 1.14	4.98 ± 0.400

Фиг. 53

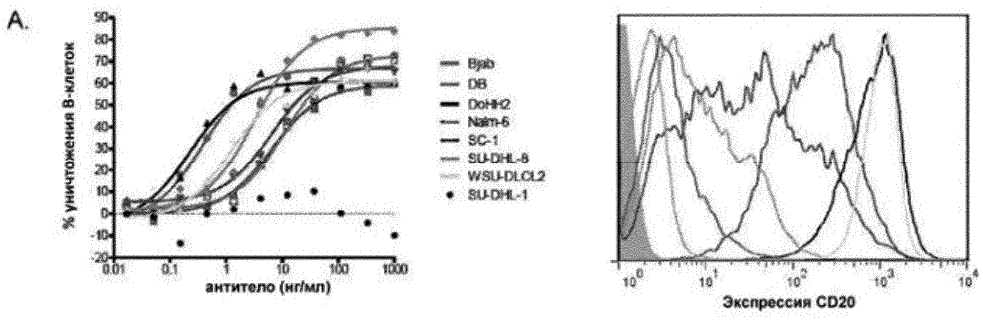



C
% уничтожения Bjab
антитело (нг/мл)
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab
D
% CD69+CD25+ в Т-клетках
антитело (нг/мл)
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab
только CD8+T
E
% GrB+ CD69+ в Т-клетках
антитело (нг/мл)
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab
F
[Перфорин] в среде (пг/мл)
антитело (нг/мл)
CD8+T + Bjab
CD4+T + Bjab

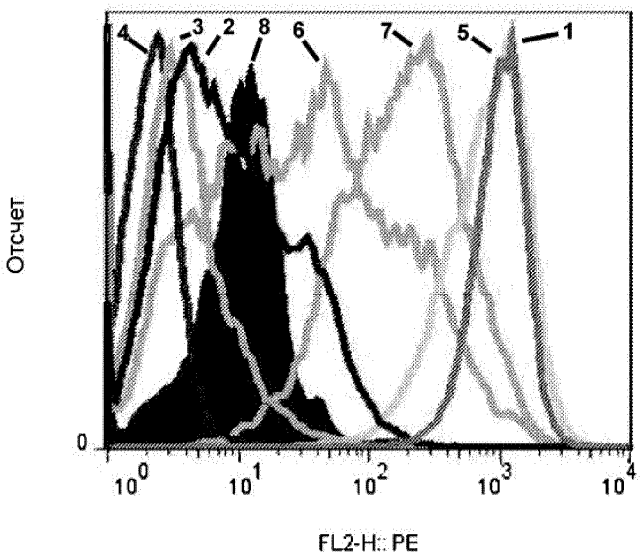
Фиг. 54


CD4+T + Bjab
T+B+TDB 100 нг/мл
CD8+T + Bjab
T+B+KH 100 нг/мл
PI
только CD4+T
T+TDB 100 нг/мл
только CD8+T
T+KH 100 нг/мл
CFSE

Фиг. 55

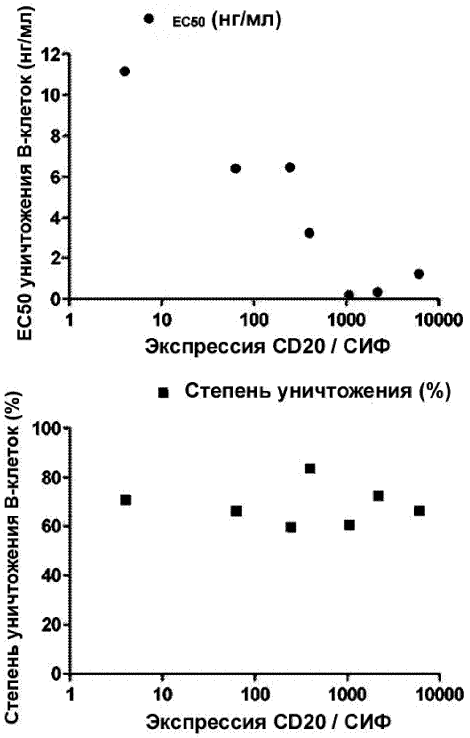


Фиг. 56А

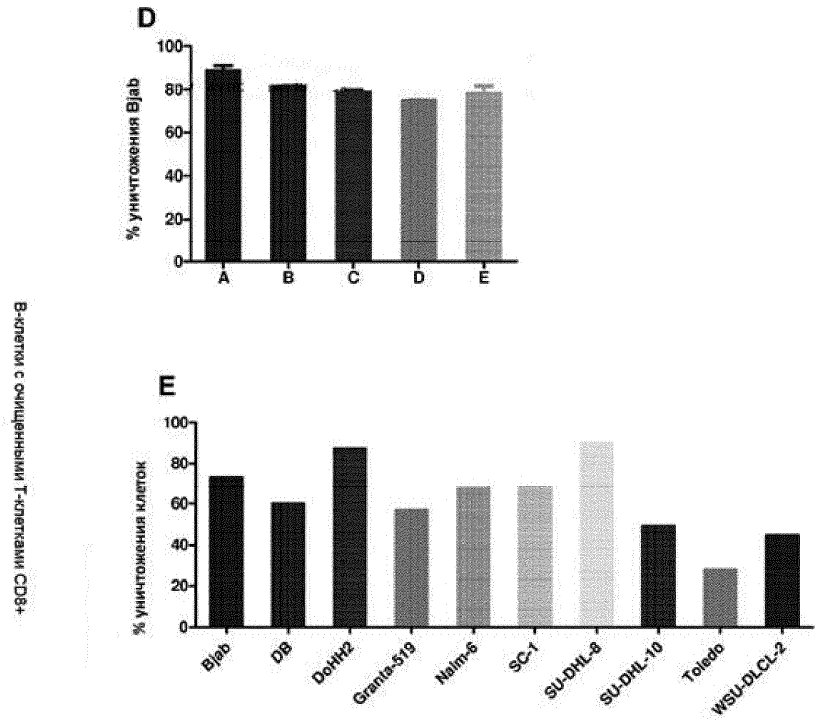


		Название образца	Среднее FL2-H
1		LS20110307-WSU-DLCL2-CD20PE.001	1081
2		LS20110307-SU-DHL-8-CD20PE.001	17.4
3		LS20110307-SC-1-CD20PE.001	6.03
4		LS20110307-Nalm-6-CD20PE.001	2.73
5		LS20110307-DoHH2-CD20PE.001	942
6		LS20110307-DB-CD20PE.001	107
7		LS20110307-Bjab-CD20PE.001	284
8		LS20110307-PBMC-CD20PE.001	16.9

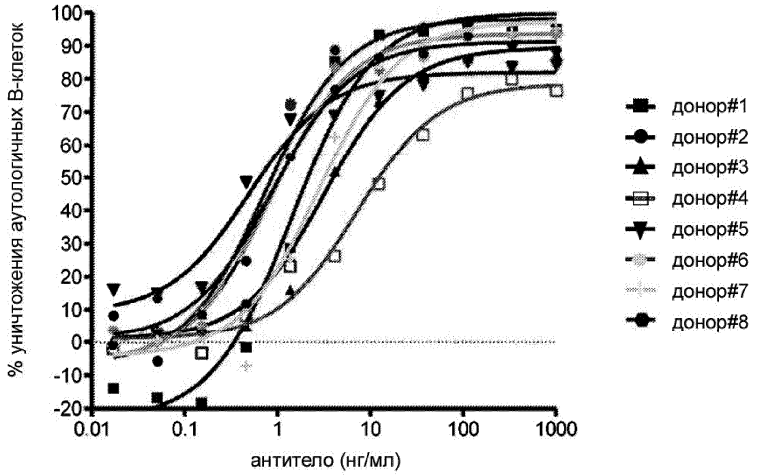
Фиг. 56В



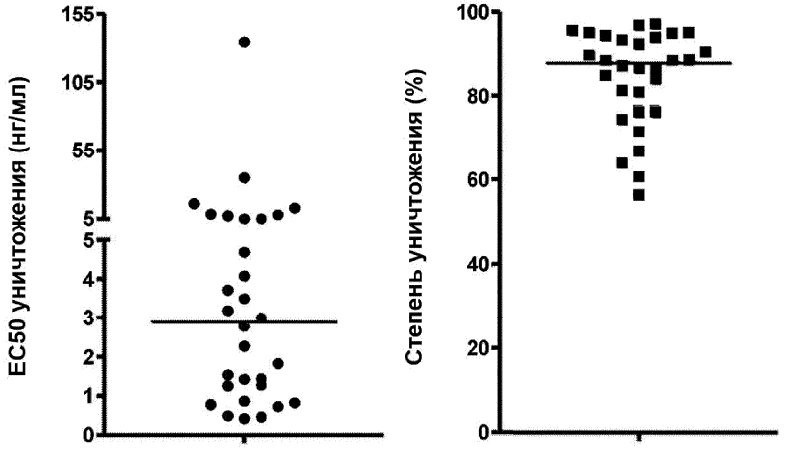
Фиг. 56C



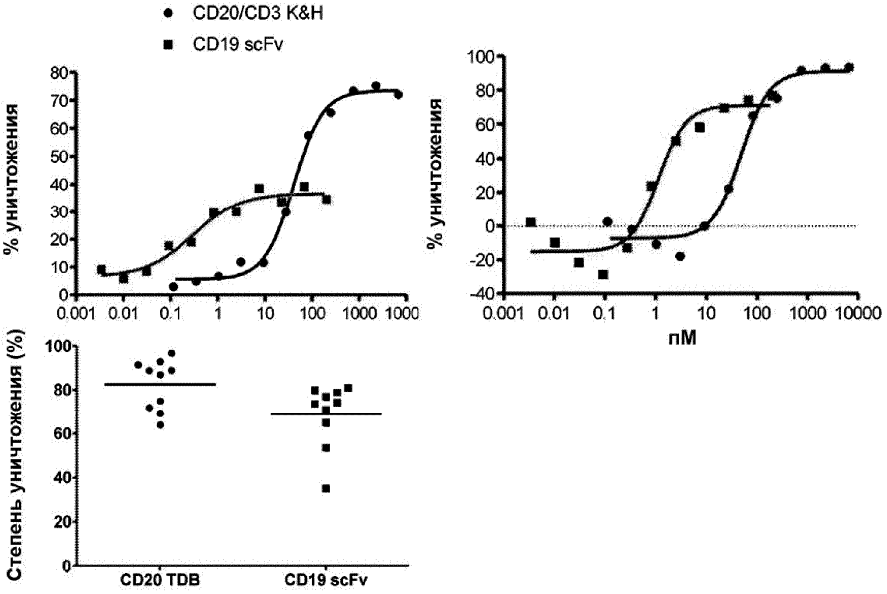
Фиг. 56D, E



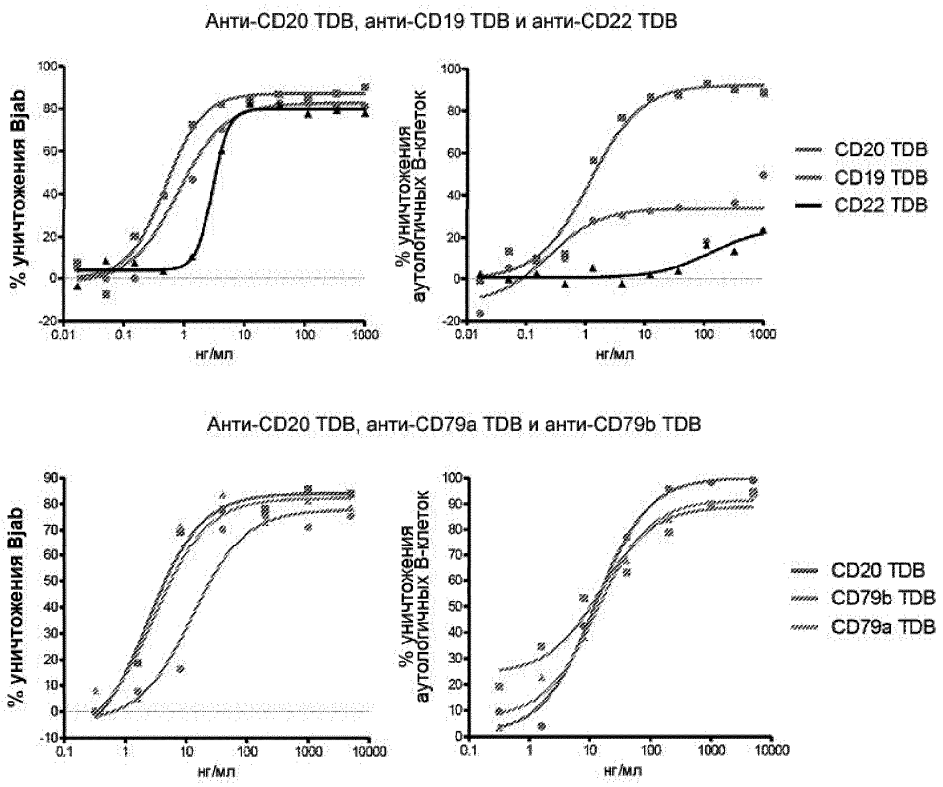
Фиг. 56F



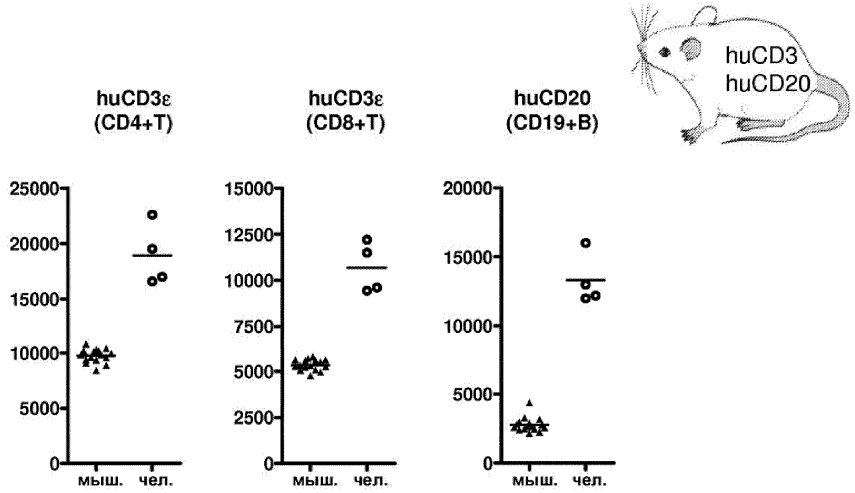
Фиг. 56G



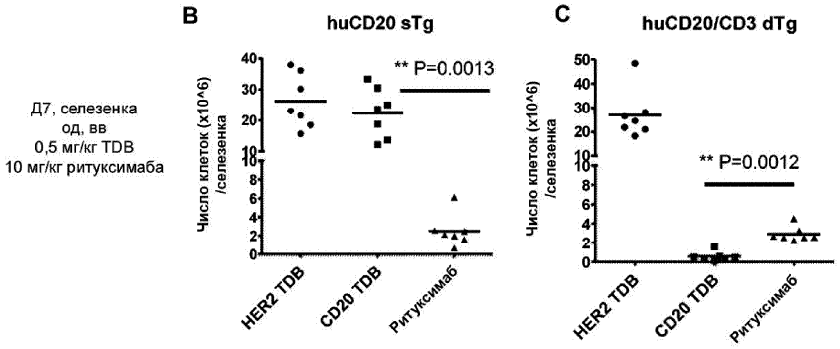
Фиг. 56H



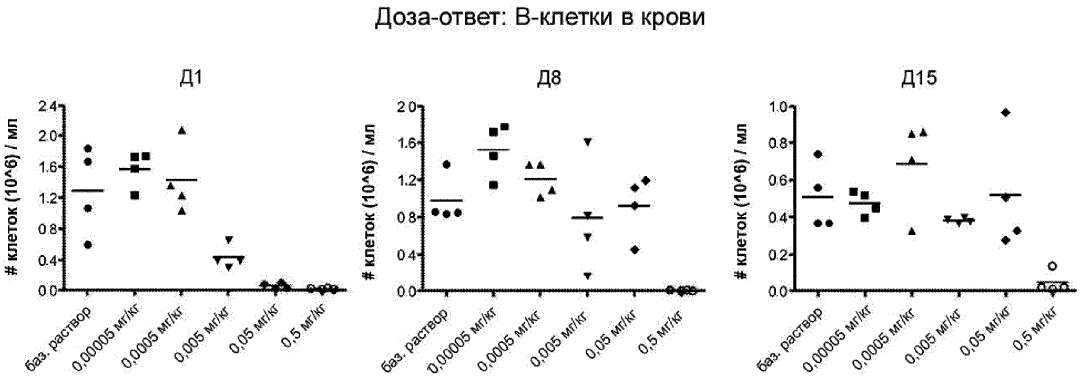
Фиг. 56I



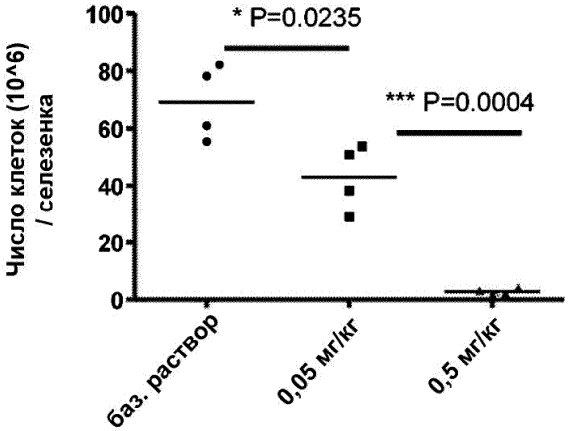
Фиг. 57A



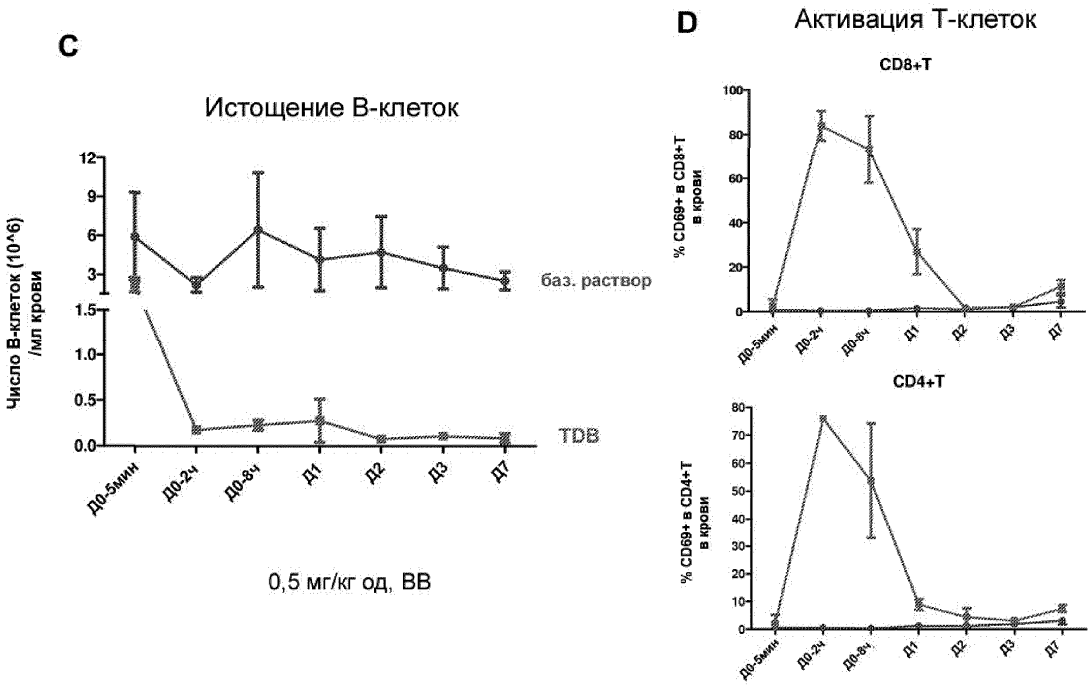
Фиг. 57B, C



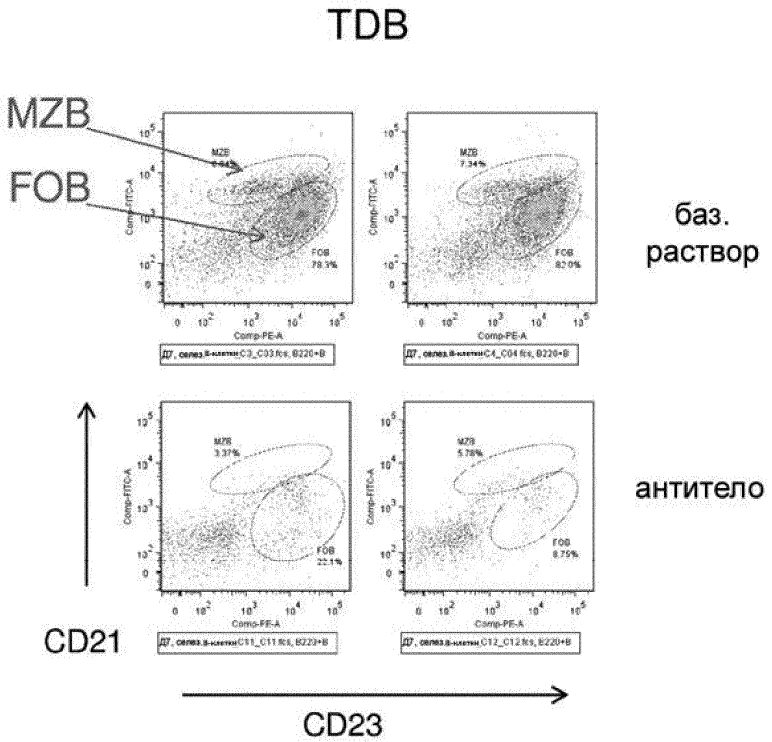
Фиг. 58A



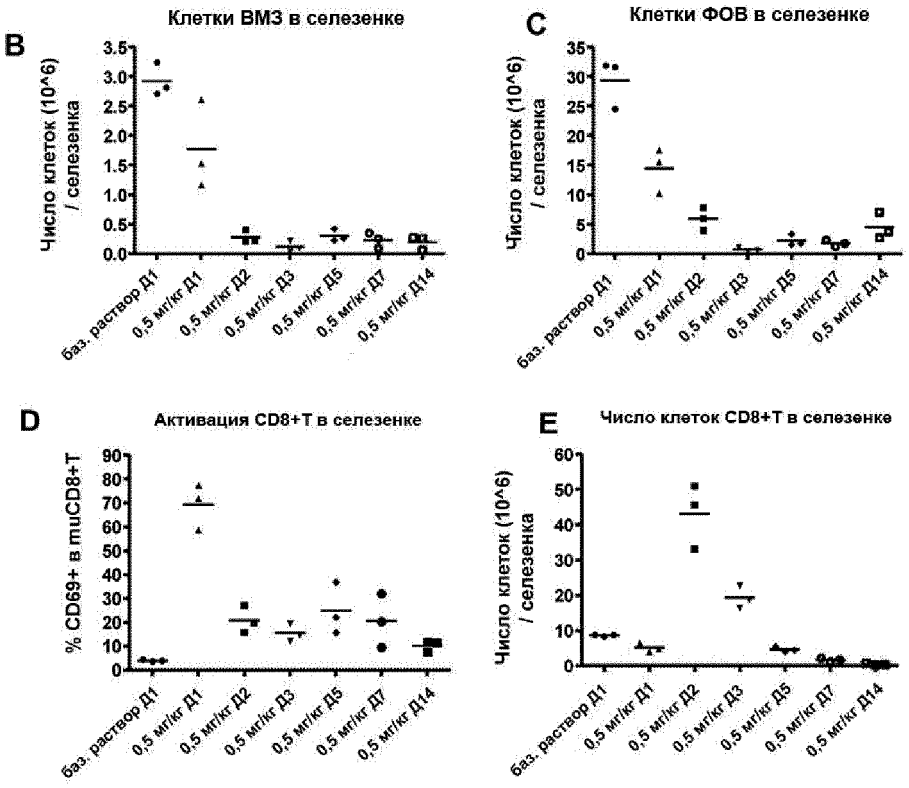
Фиг. 58B



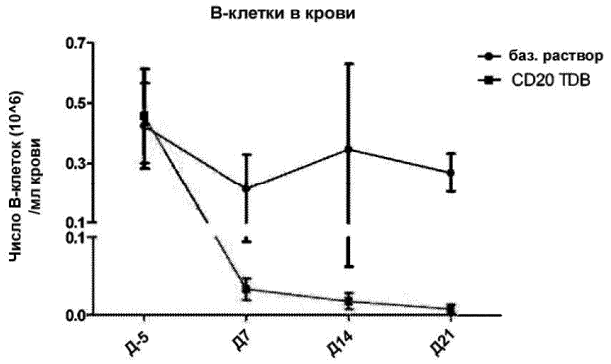
Фиг. 58C, D



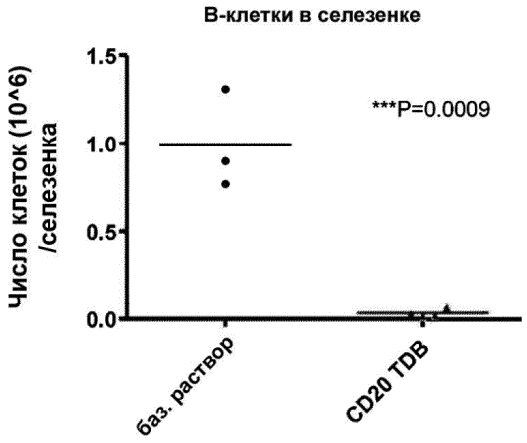
Фиг. 59A



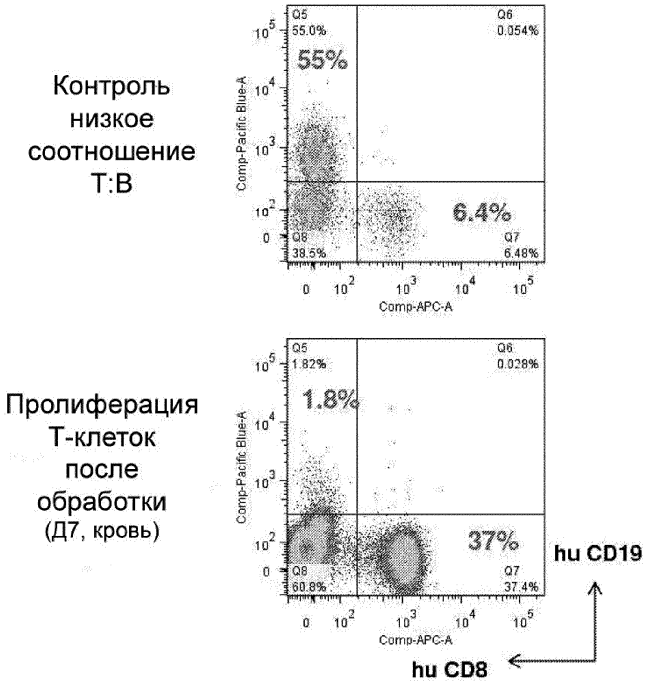
Фиг. 59B-59E



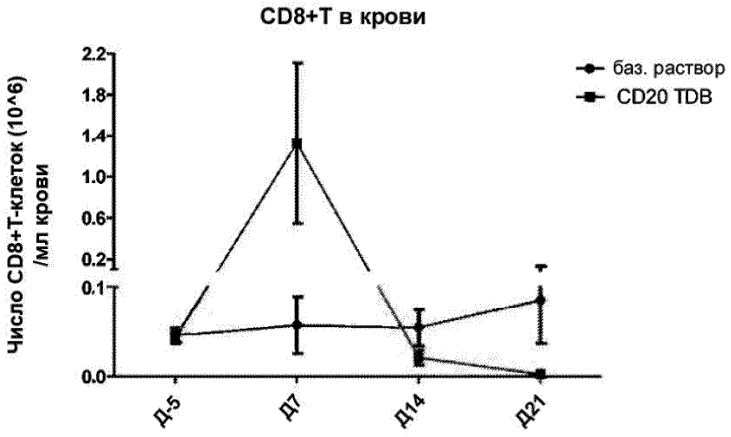
Фиг. 60A



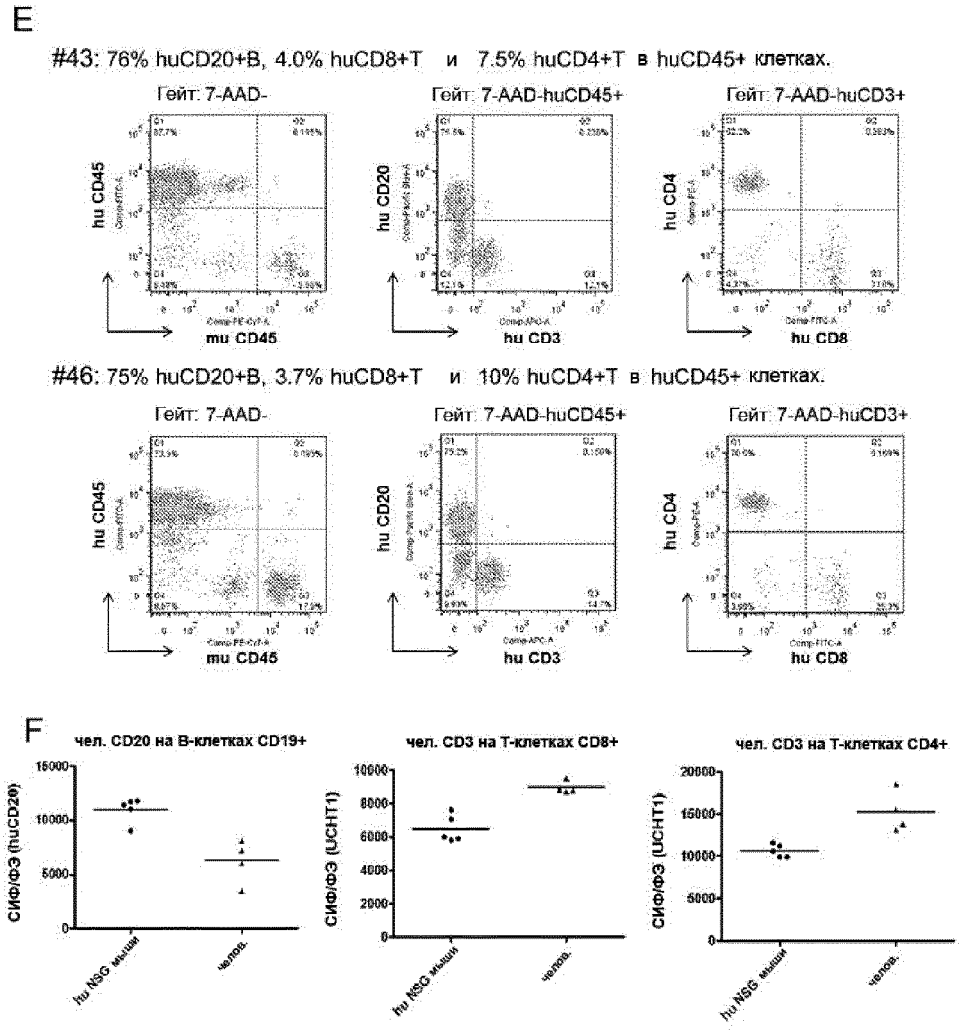
Фиг. 60B



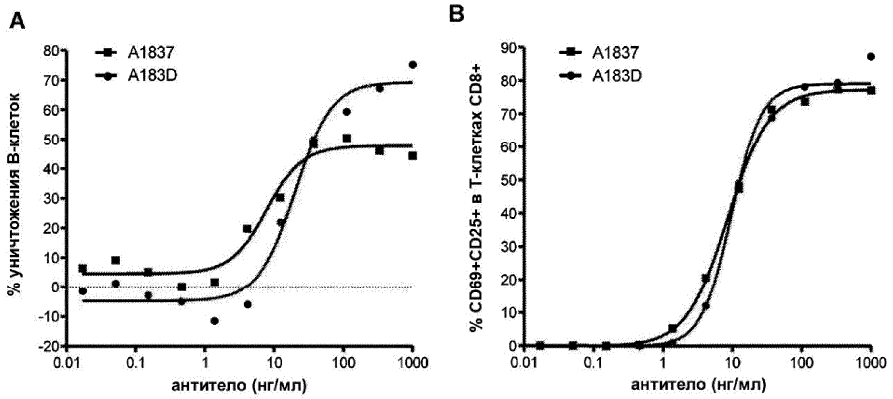
Фиг. 60C



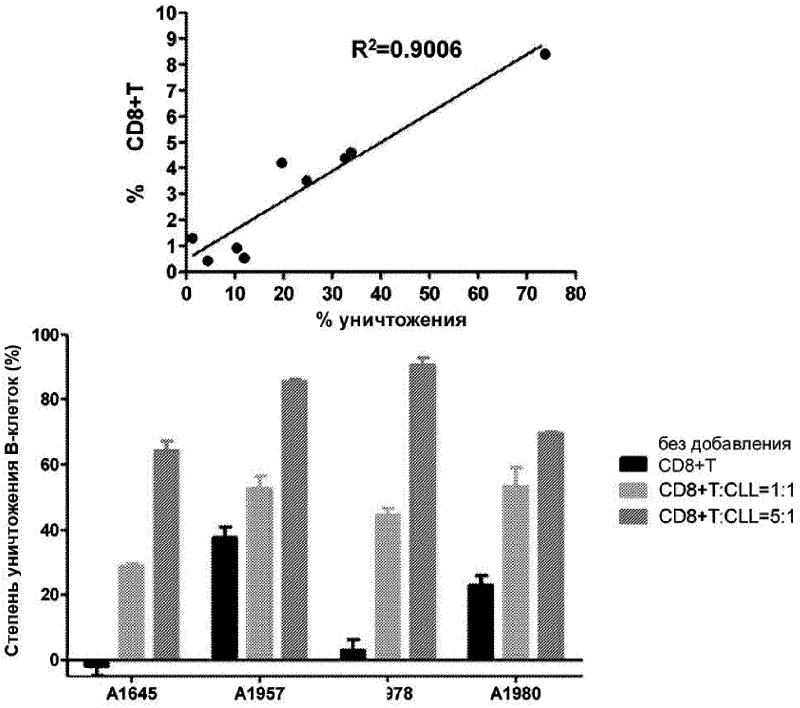
Фиг. 60D



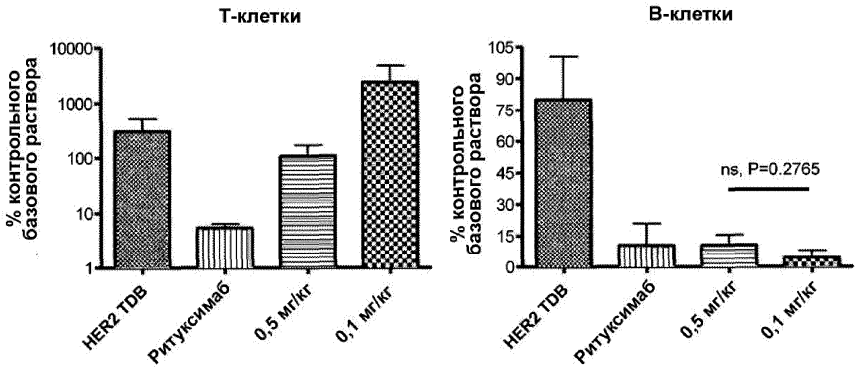
Фиг. 60E, F



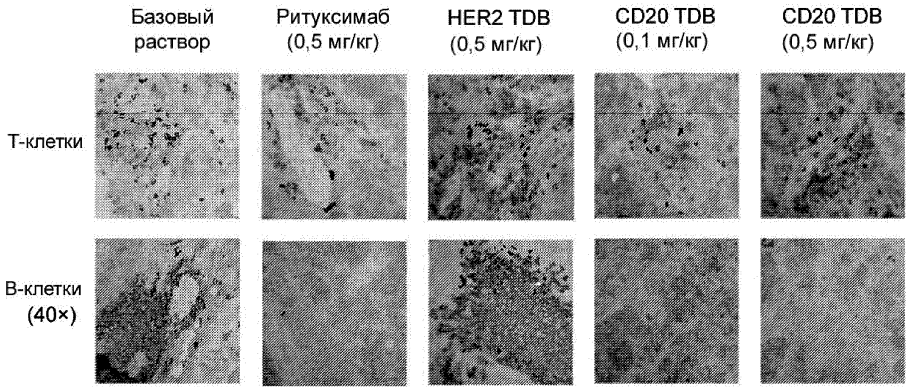
Фиг. 61A, B



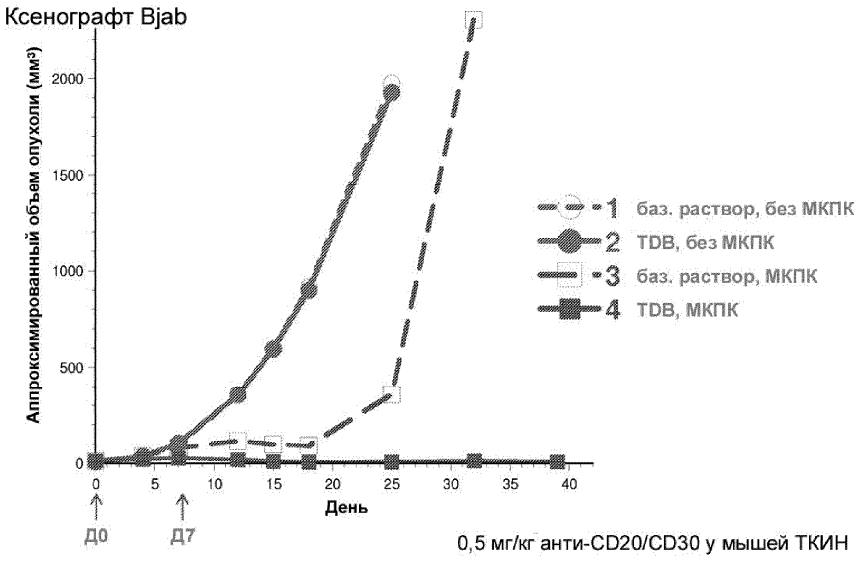
Фиг. 61С



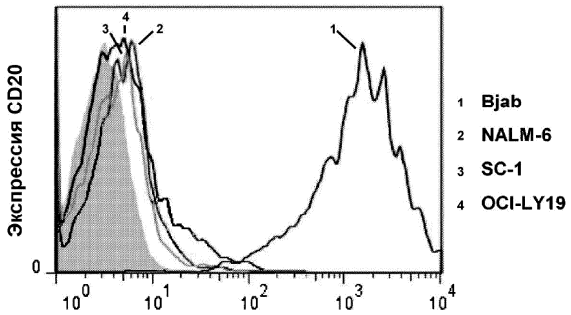
Фиг. 62А



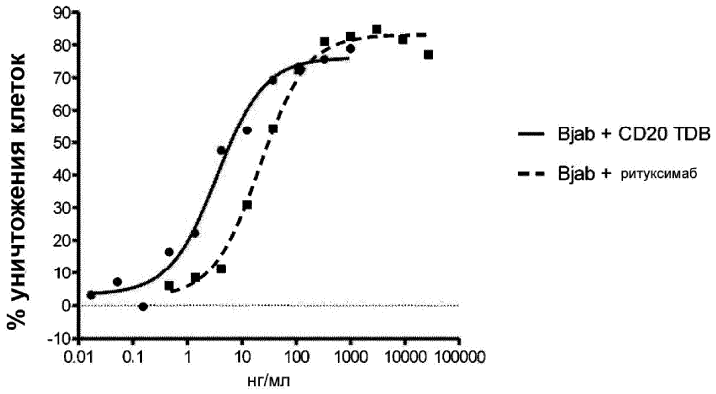
Фиг. 62В



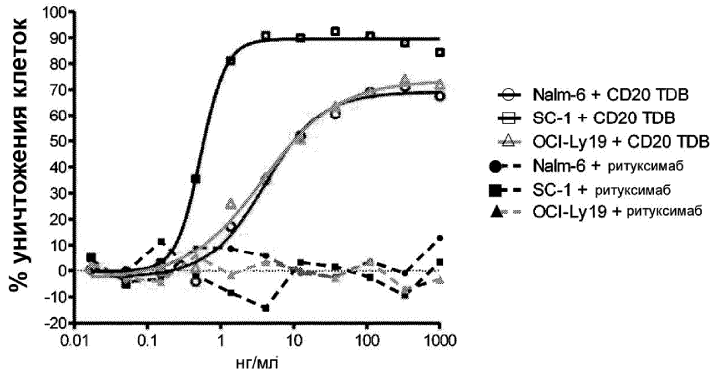
Фиг. 63



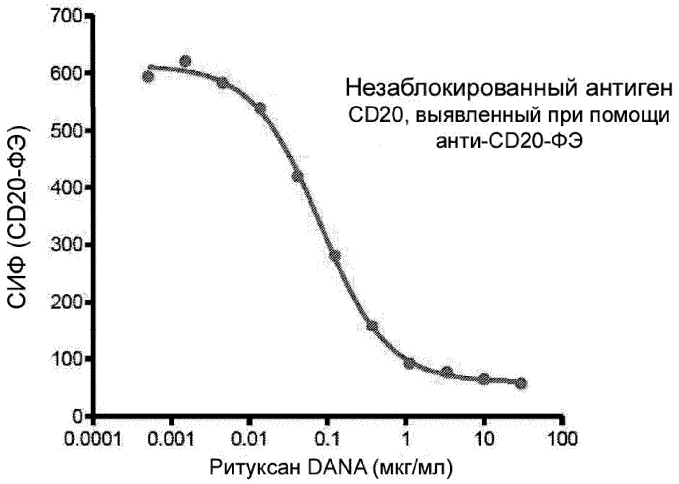
Фиг. 64А



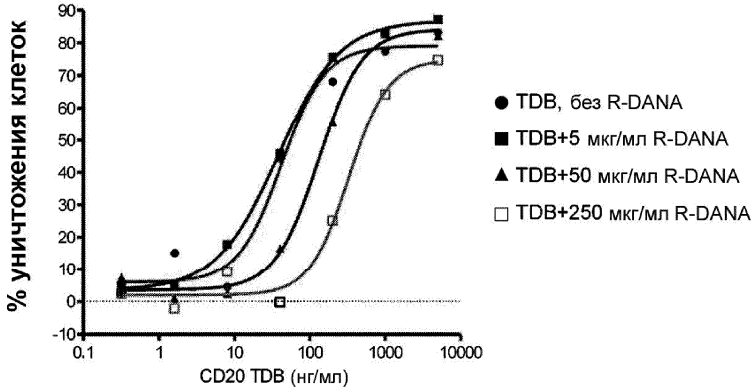
Фиг. 64В



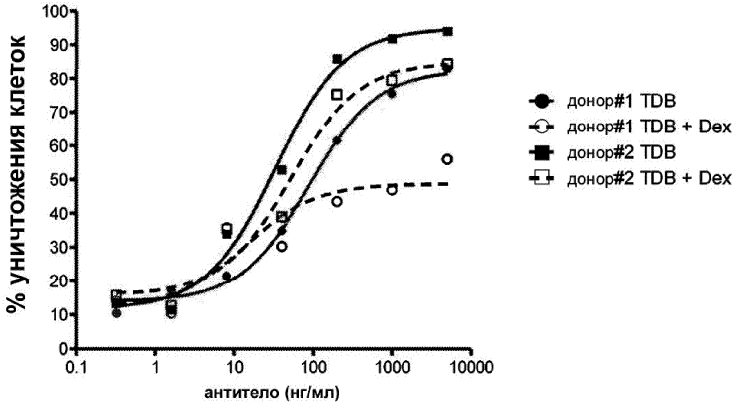
Фиг. 64C



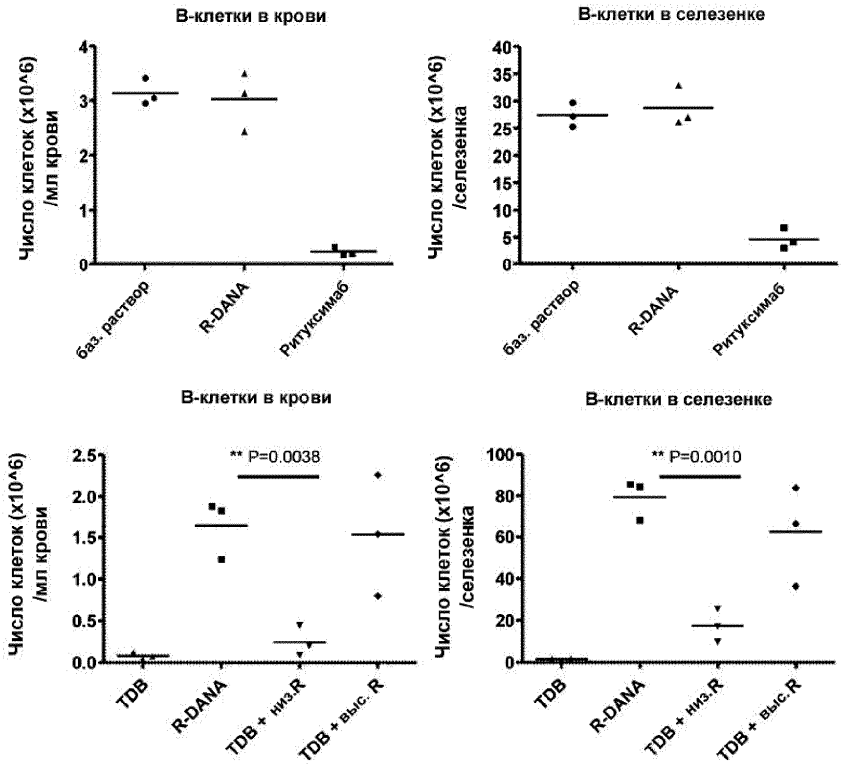
Фиг. 64D



Фиг. 65A



Фиг. 65B

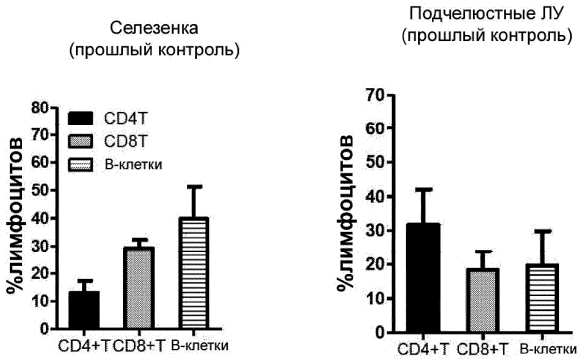


Фиг. 66

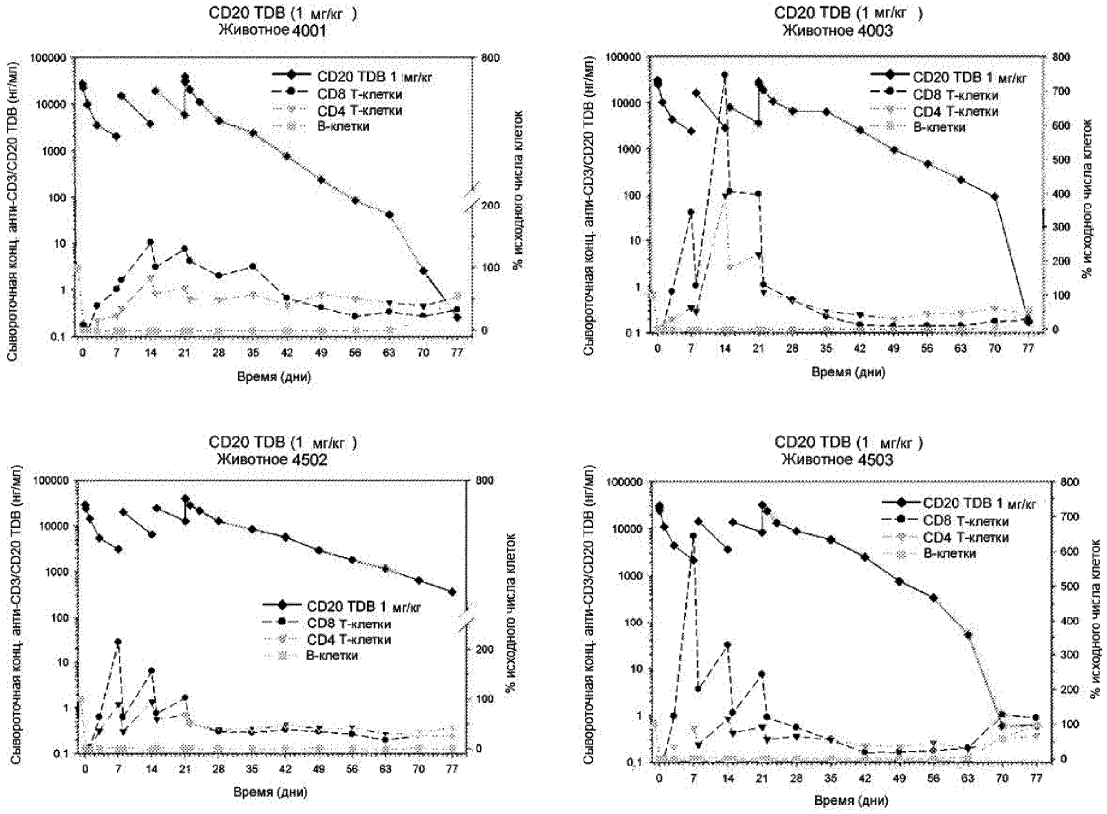
Фиг. 67A

Фиг. 67B

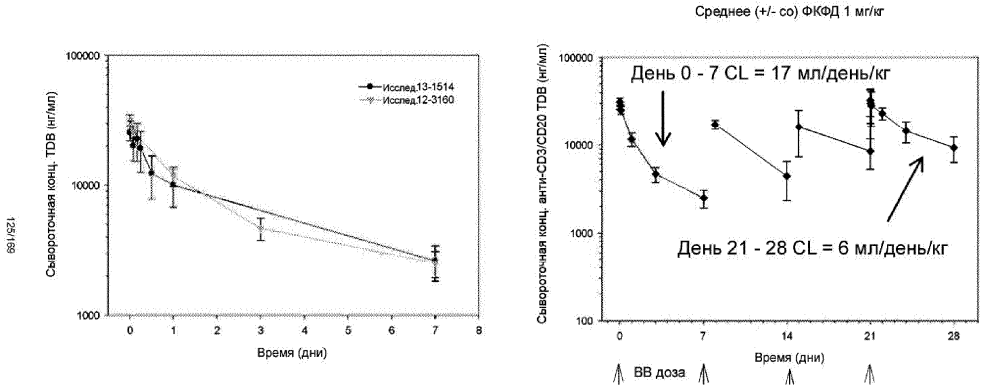
Фиг. 67C



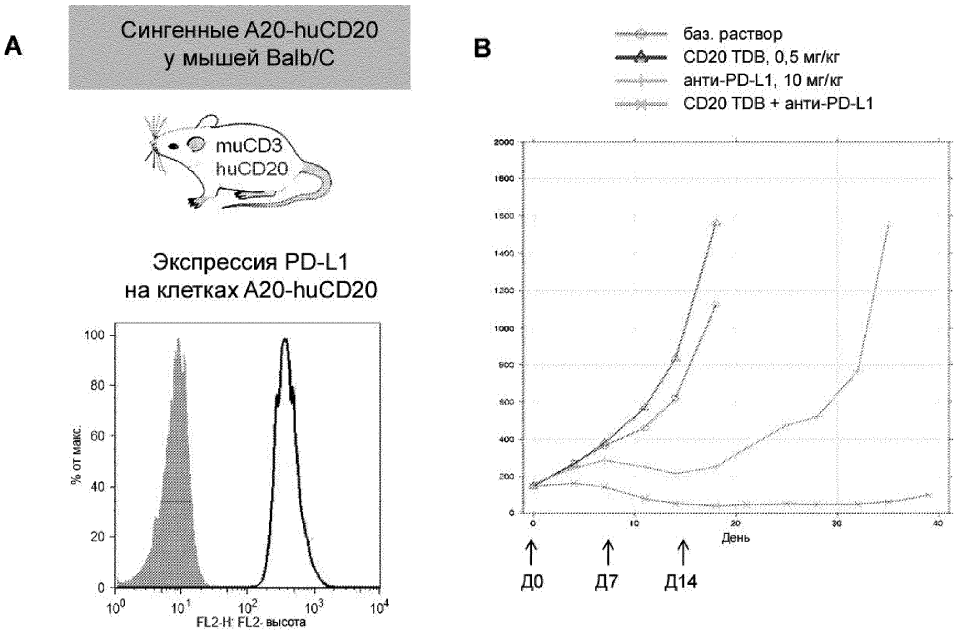
Фиг. 67D



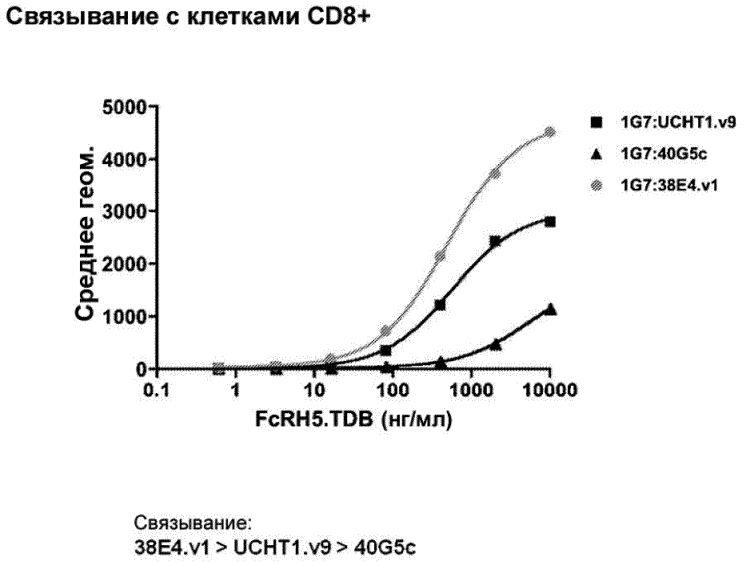
Фиг. 68A



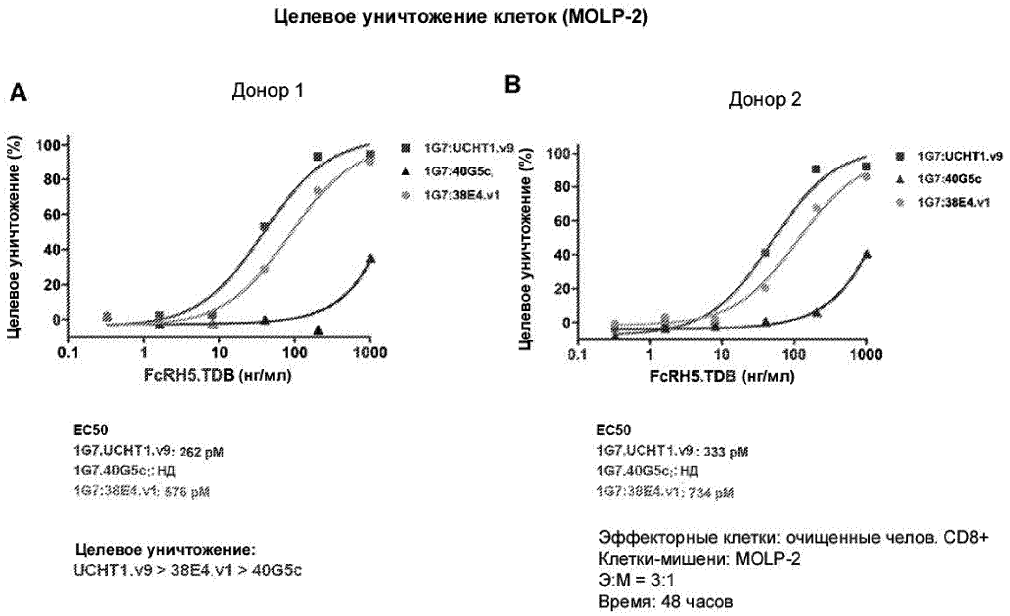
Фиг. 68B


A
Сингенные A20-huCD20
у мышей Balb/C
muCD3
huCD20
Экспрессия PD-L1
на клетках A20-huCD20
% от макс.
FL2-H: FL2- высота
B
баз. раствор
CD20 TDB, 0,5 мг/кг
анти-PD-L1, 10 мг/кг
CD20 TDB + анти-PD-L1
День
Д0
Д7
Д14

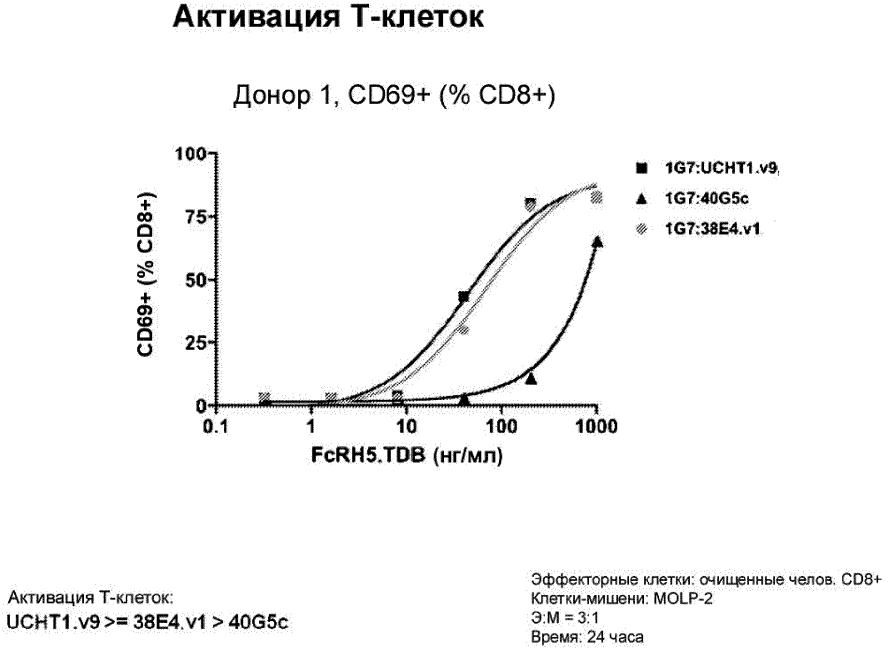
Фиг. 69


Связывание с клетками CD8+
Среднее геом.
FcRH5.TDB (нг/мл)
1G7:UCHT1.v9
1G7:40G5c
1G7:38E4.v1
Связывание:
38E4.v1 > UCHT1.v9 > 40G5c

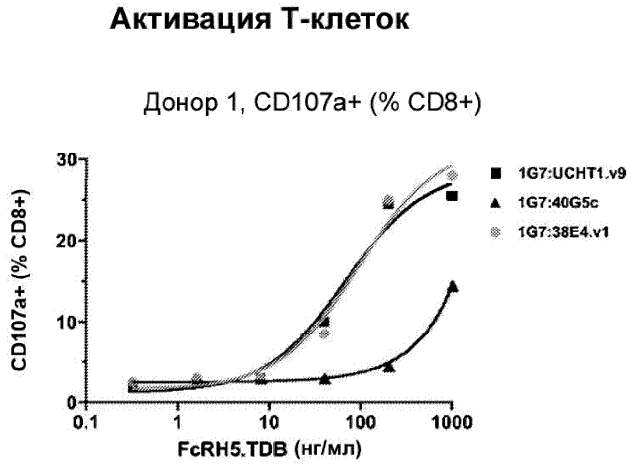
Фиг. 70



Фиг. 71



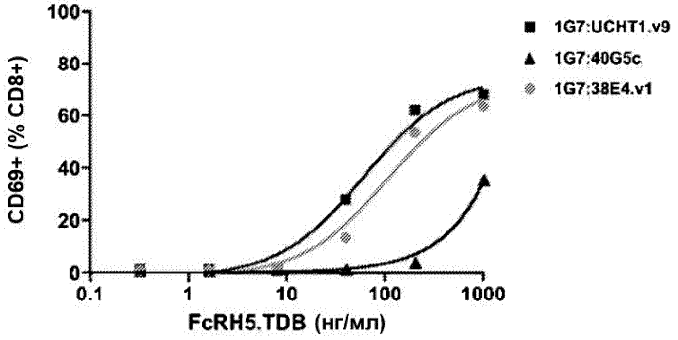
Фиг. 72A



Активация Т-клеток:
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

Эффекторные клетки: очищенные челов. CD8+
Клетки-мишени: MOLP-2
Э:М = 3:1
Время: 24 часа

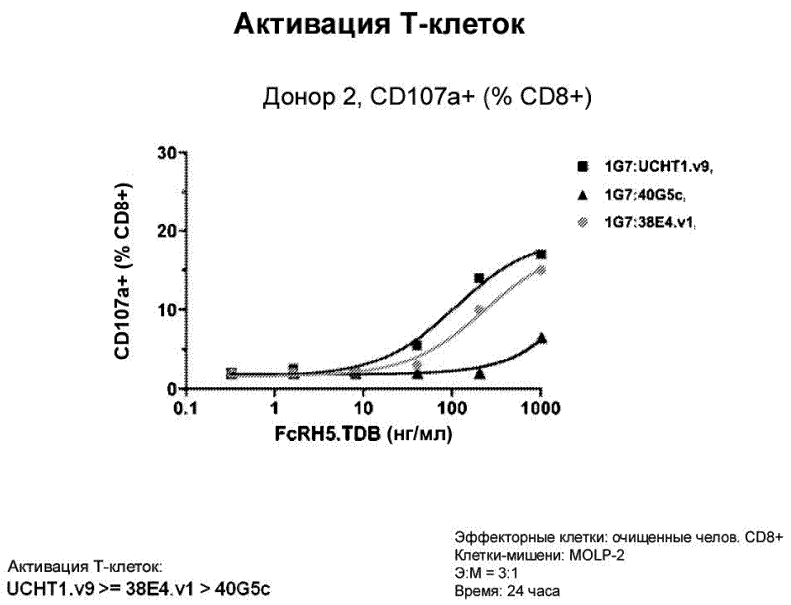
Фиг. 72B



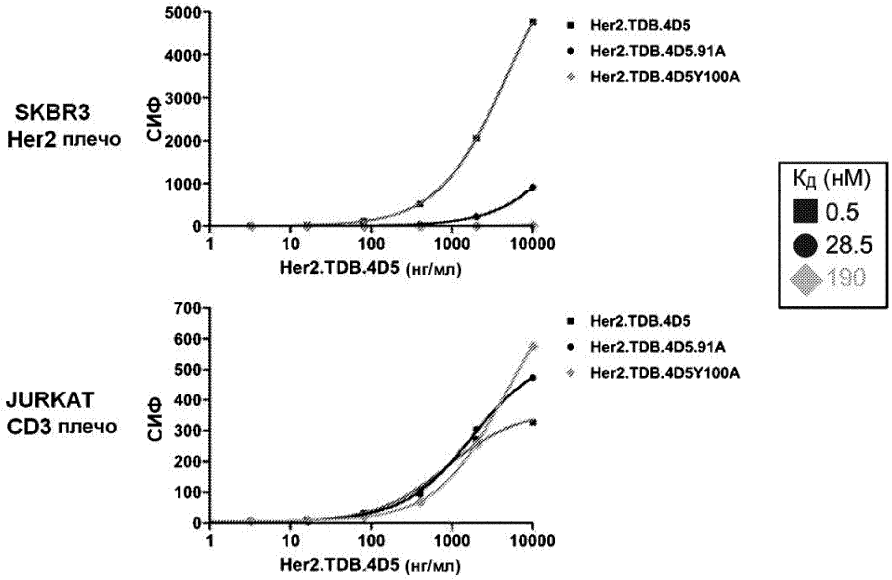
Активация Т-клеток:
UCHT1.v9 >= 38E4.v1 > 40G5c

Эффекторные клетки: очищенные челов. CD8+
Клетки-мишени: MOLP-2
Э:М = 3:1
Время: 24 часа

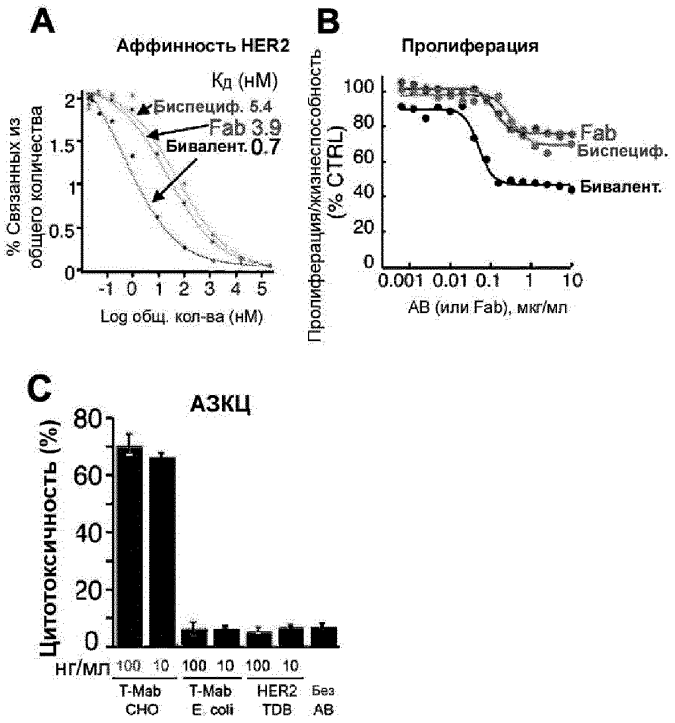
Фиг. 72C



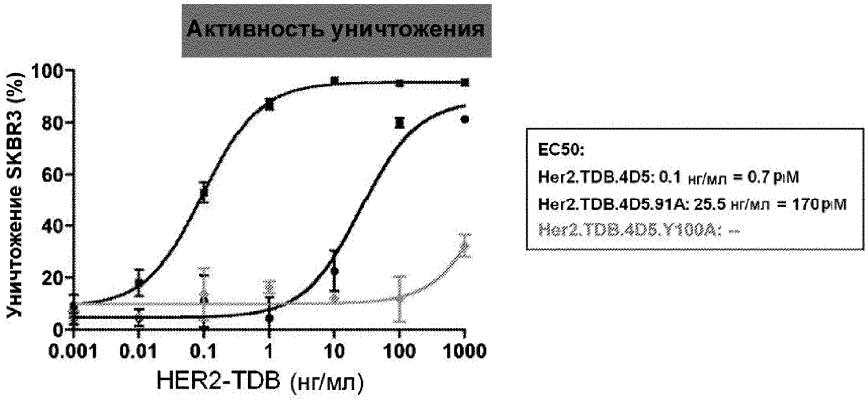
Фиг. 72D



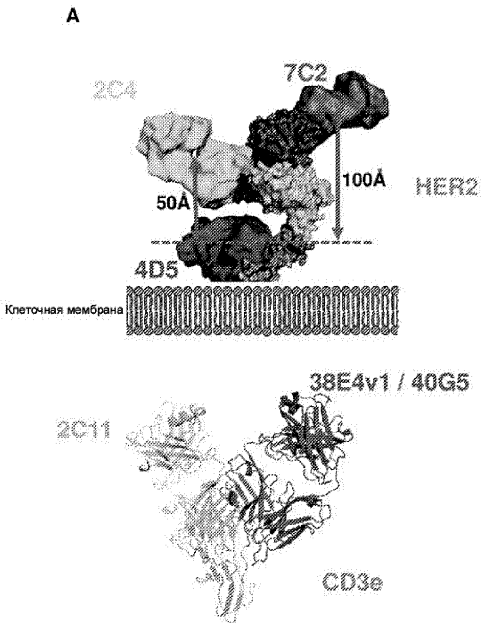
Фиг. 73


A
Аффинность HER2
Кд (нМ)
Биспециф. 5.4
Fab 3.9
Бивалент. 0.7
% Связанных из общего количества
Log общ. кол-ва (нМ)
B
Пролиферация
Пролиферация/жизнеспособность (% CTRL)
Fab
Биспециф.
Бивалент.
AB (или Fab), мкг/мл
C
АЗКЦ
Цитотоксичность (%)
нг/мл
T-Mab CHO
T-Mab E. coli
HER2 TDB
Без AB

Фиг. 74


Активность уничтожения
Уничтожение SKBR3 (%)
HER2-TDB (нг/мл)
EC50:
Her2.TDB.4D5: 0.1 нг/мл = 0.7 pM
Her2.TDB.4D5.91A: 25.5 нг/мл = 170 pM
Her2.TDB.4D5.Y100A: --

Фиг. 75



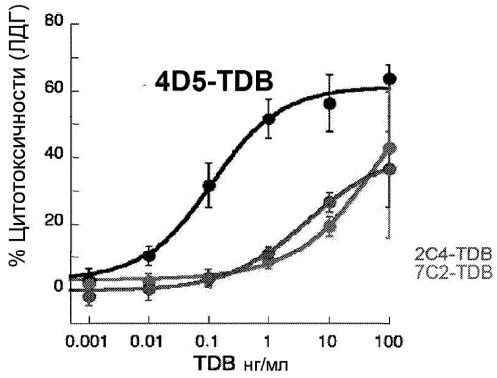
B

HER2 плечо	Монов. $K_д$ (biacore)
4D5	0.4 нМ
2C4	2.0 нМ
7C2	1.7 нМ

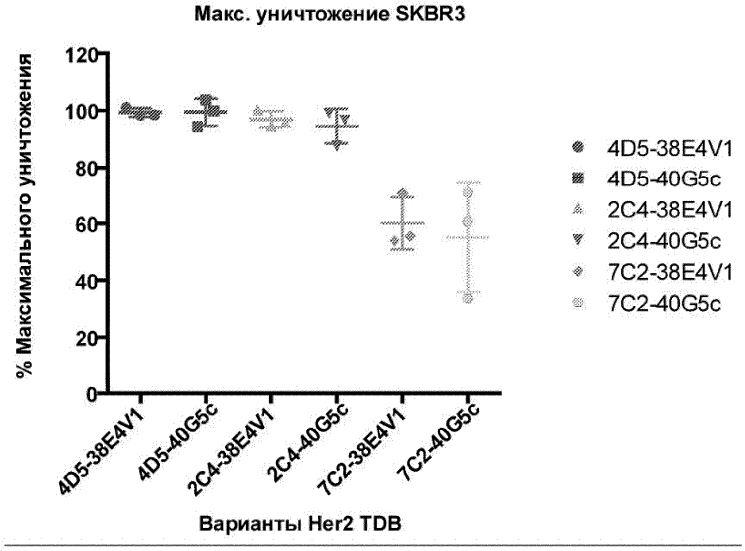
CD3 плечо	Монов. $K_д$ (biacore)
38E4v1	1.3 нМ
40G5c	51 нМ
2C11*	22 нМ

*мышиное специфическое, применяемое в качестве идентификатора in vivo эффективности

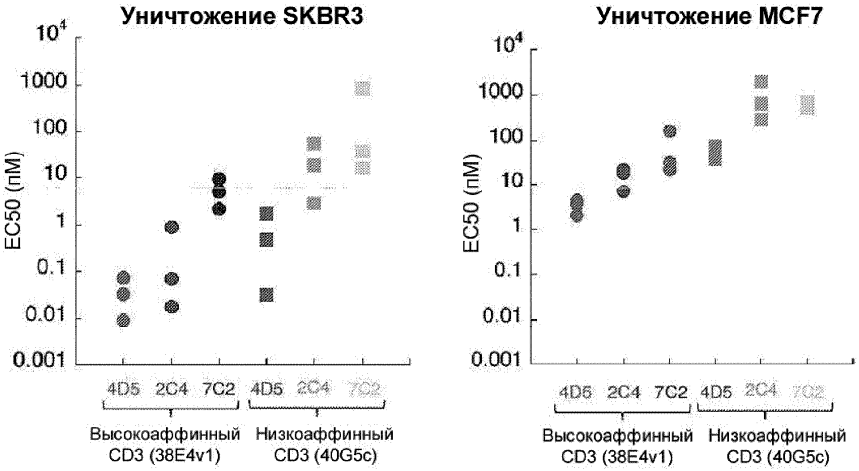
Фиг. 76A, B



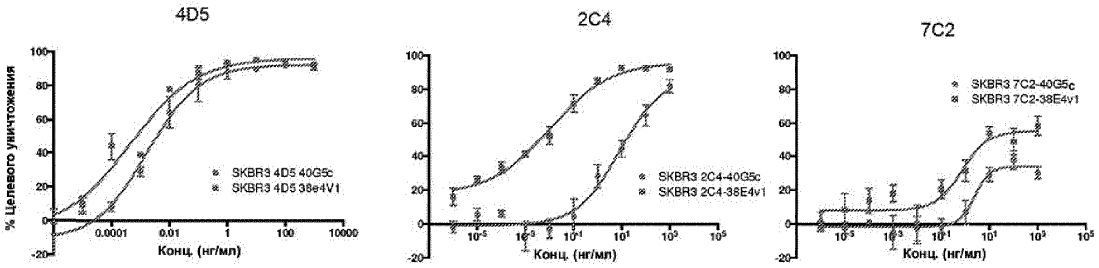
Фиг. 76C



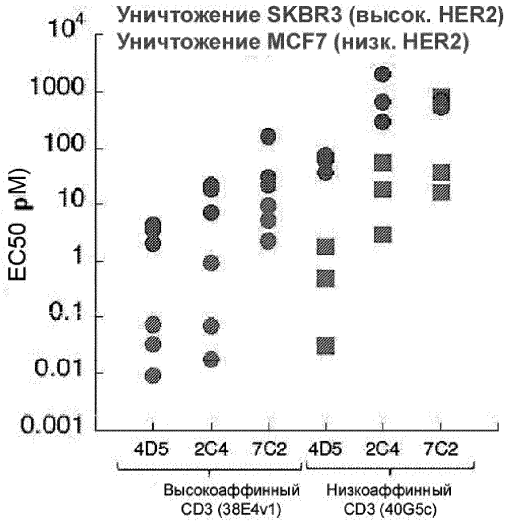
Фиг. 77



Фиг. 78



Фиг. 79

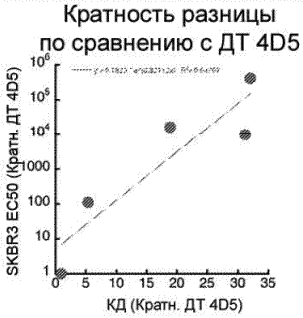


EC_{50} MCF7 / EC_{50} SKBR3

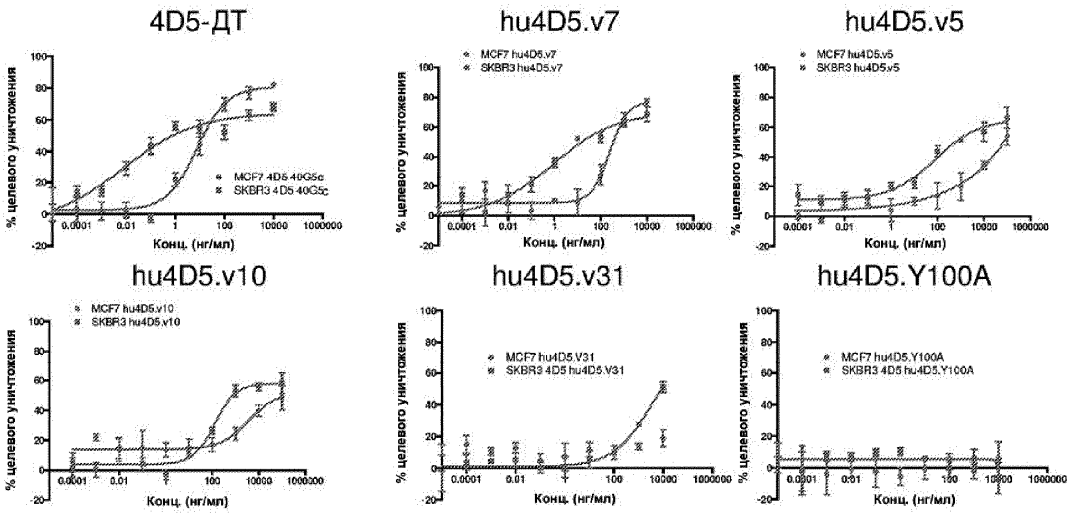
xHER2	xCD3	Expt1	Expt2	Expt3
4D5	38E4v1	46	225	128
2C4	38E4v1	406	311	20
7C2	38E4v1	10	6	17
4D5	40G5c	1154	126	42
2C4	40G5c	100	11	110
7C2	40G5c	26	42	0

Фиг. 80

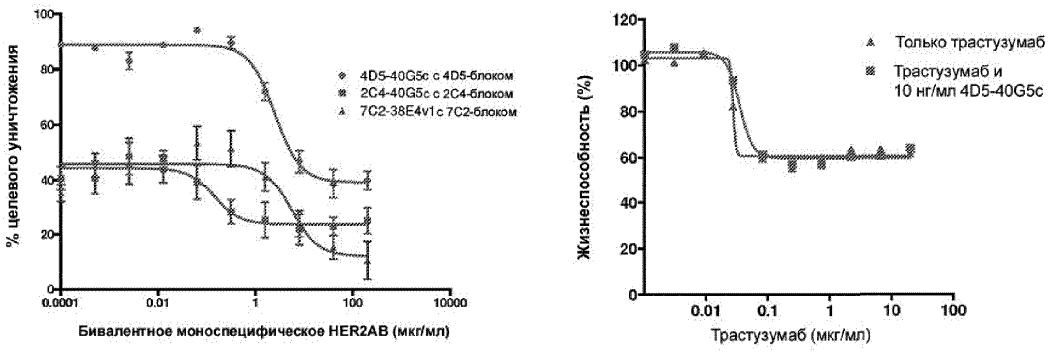
Вариант	SKBR3 EC50 нг/мл	HER2 КД (нМ)	Кратн. КД	SKBR3 кратн. EC50
4D5:40G5c	0.007577	0.5	1	1
hu4D5.v7	0.8575	2.7	5.4	113
hu4D5.v5	75.01	15.6	31.2	9900
hu4D5.v10	127.4	9.4	18.8	16814
hu4D5.v31	3202	16	32.0	422595
hu4D5.Y100A	>10K	60	120.0	



Фиг. 81

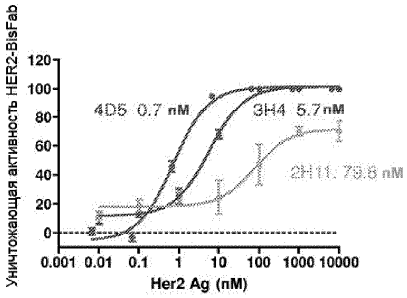


Фиг. 82



Фиг. 83

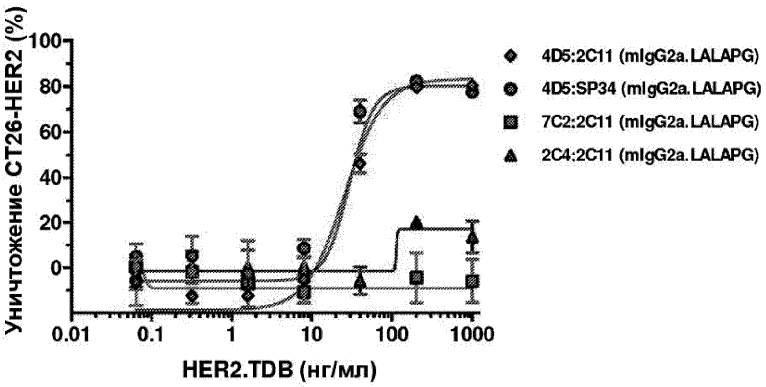
КЛОН	ELISA*	IP*	FACS*	ДОМЕН	Эпитоп**	Исследовано как биспецифическое	Блокируется 4D5	Примечание
2C4	+++	++	+++	2	22-584	Д	Н	Средняя активность
2H11	+	++	++	4	529-645	Д	Д	Низкая активность
3E8	+	+++	+++	4	512-625	Н	Д	
3H4	+	+	+	4	541-599	Д	Д	Высокая активность
4D5	++	++	+++	4	561-625	Д	Д	Высокая активность
5B8	+	++	+	?		Д	Н	Низкая активность
6E9	++	+	ОТРИЦ.	?		Н		FACS отриц.
7C2	++	++	+++	1	22-53	Д	Н	Низкая активность
7F3	+++	+++	+++	1	22-53	Н	Н	Домен1



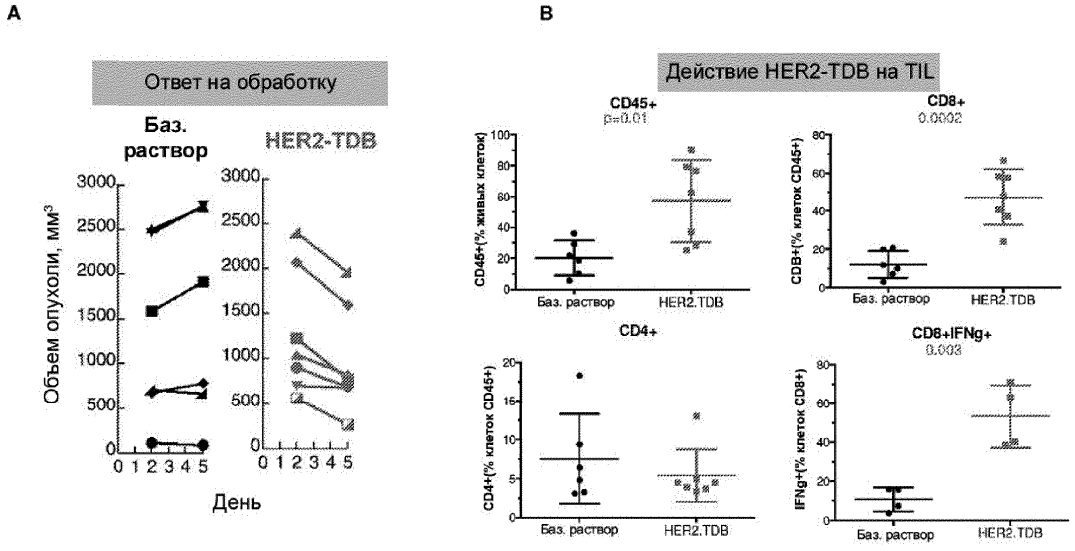
Фиг. 84

CD3 плечо	Моноv. $K_д$ (нМ, biacore)	Реактивность
гуманизиров. 38E4v1	1.3	чел., яв. мак.
мышиное 38E4	0.75	чел., яв. мак.
мышиное SP34	1.9	чел., яв. мак.
гуманизиров. 40G5c	51	чел., яв. мак.
2C11	22	мыш.

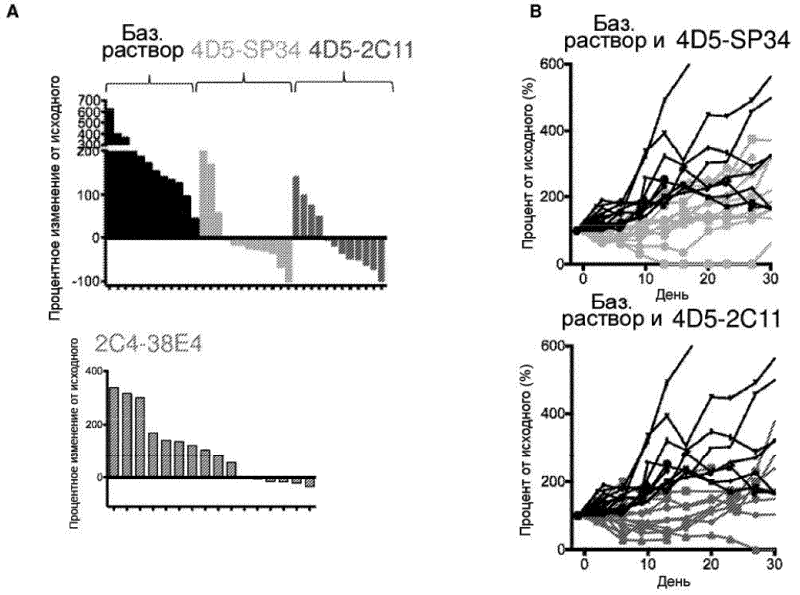
Фиг. 85



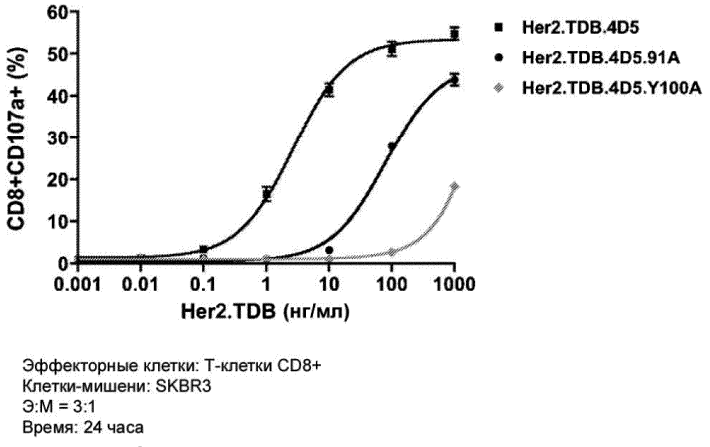
Фиг. 86



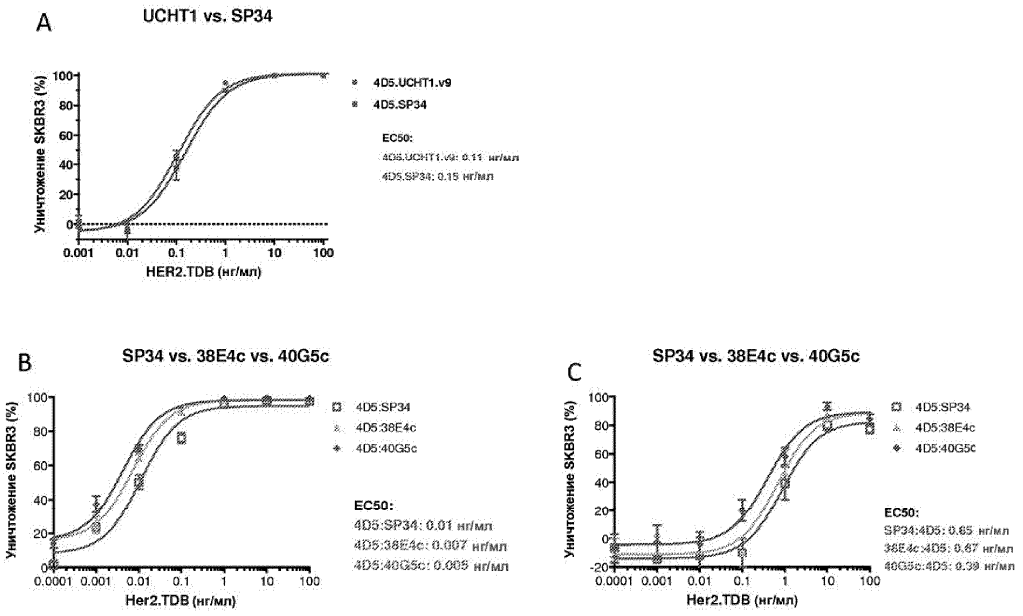
Фиг. 87



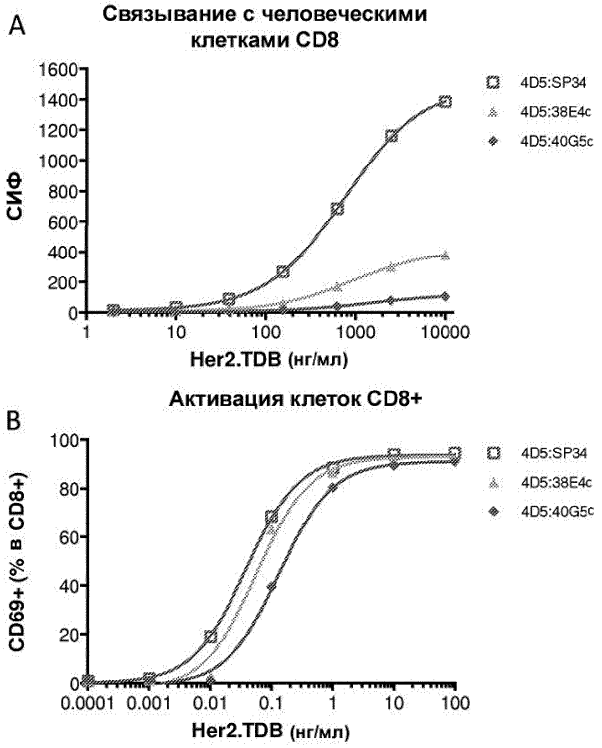
Фиг. 88



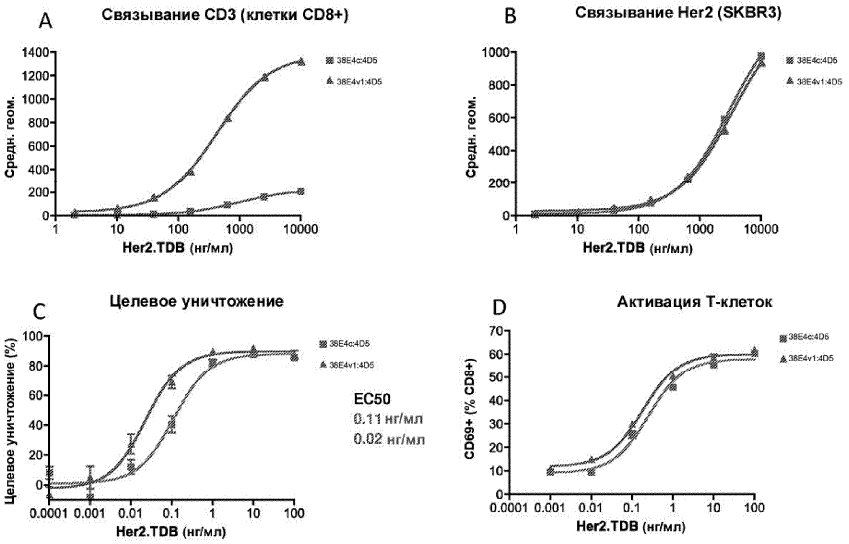
Фиг. 89


A
UCHT1 vs. SP34
Уничтожение SKBR3 (%)
HER2.TDB (нг/мл)
4D5.UCHT1.v9
4D5.SP34
EC50:
4D5.UCHT1.v9: 0.11 нг/мл
4D5.SP34: 0.15 нг/мл
B
SP34 vs. 38E4c vs. 40G5c
Уничтожение SKBR3 (%)
Her2.TDB (нг/мл)
4D5:SP34
4D5:38E4c
4D5:40G5c
EC50:
4D5:SP34: 0.01 нг/мл
4D5:38E4c: 0.007 нг/мл
4D5:40G5c: 0.005 нг/мл
C
SP34 vs. 38E4c vs. 40G5c
Уничтожение SKBR3 (%)
Her2.TDB (нг/мл)
4D5:SP34
4D5:38E4c
4D5:40G5c
EC50:
SP34:4D5: 0.65 нг/мл
38E4c:4D5: 0.67 нг/мл
40G5c:4D5: 0.39 нг/мл

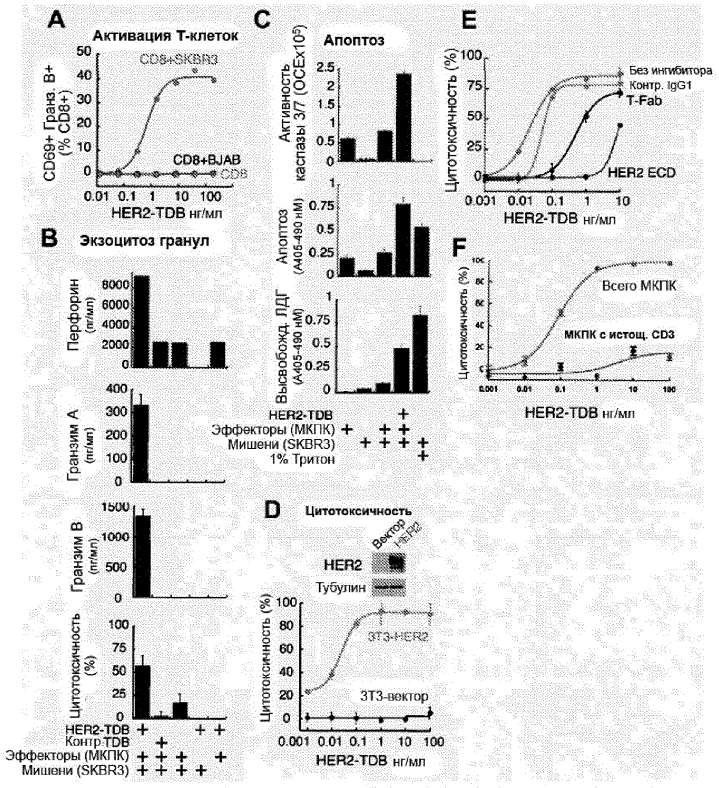
Фиг. 90


A
Связывание с человеческими клетками CD8
СИФ
Her2.TDB (нг/мл)
4D5:SP34
4D5:38E4c
4D5:40G5c
B
Активация клеток CD8+
CD69+ (% в CD8+)
Her2.TDB (нг/мл)
4D5:SP34
4D5:38E4c
4D5:40G5c

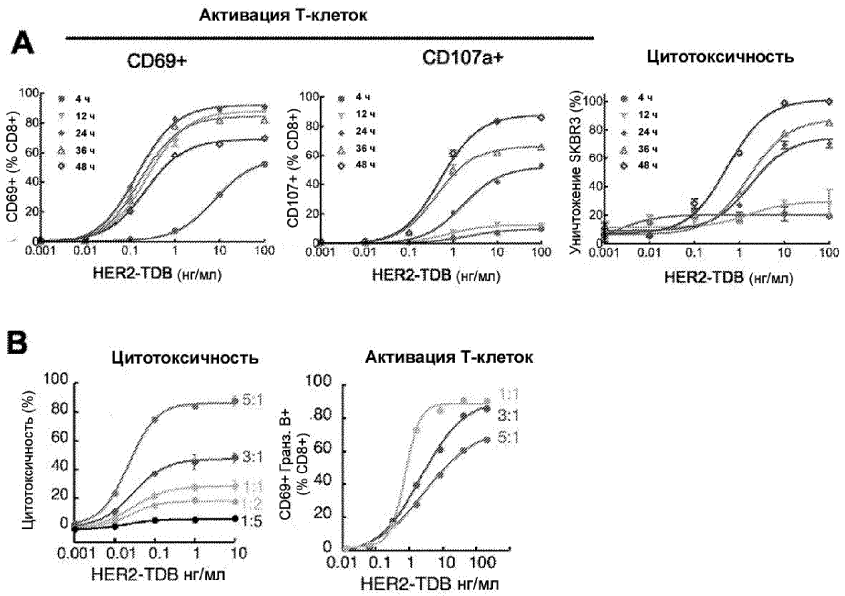
Фиг. 91


A
Связывание CD3 (клетки CD8+)
Средн. геом.
Her2.TDB (нг/мл)
38E4c:4D5
38E4v1:4D5
B
Связывание Her2 (SKBR3)
Средн. геом.
Her2.TDB (нг/мл)
C
Целевое уничтожение
Целевое уничтожение (%)
EC50
0.11 нг/мл
0.02 нг/мл
Her2.TDB (нг/мл)
D
Активация Т-клеток
CD69+ (% CD8+)
Her2.TDB (нг/мл)

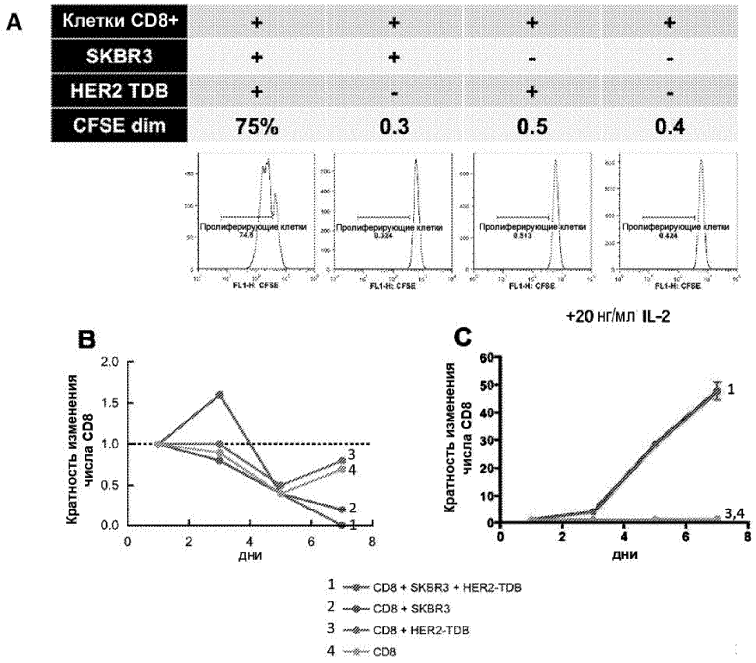
Фиг. 92


A
Активация Т-клеток
CD69+ Гранз. B+ (% CD8+)
CD8+SKBR3
CD8+BJAB
CD8
HER2-TDB нг/мл
B
Экзоцитоз гранул
Перфорин (пг/мл)
Гранзим A (пг/мл)
Гранзим B (пг/мл)
Цитотоксичность (%)
HER2-TDB
Контр.TDB
Эффекторы (МКПК)
Мишени (SKBR3)
C
Апоптоз
Активность каспазы 3/7 (OCEx10⁵)
Апоптоз (A405-490 нМ)
Высвобожд. ЛДГ (A405-490 нМ)
HER2-TDB
Эффекторы (МКПК)
Мишени (SKBR3)
1% Тритон
D
Цитотоксичность
Вектор
HER2
HER2
Тубулин
3T3-HER2
3T3-вектор
Цитотоксичность (%)
HER2-TDB нг/мл
E
Цитотоксичность (%)
Без ингибитора
Контр. IgG1
T-Fab
HER2 ECD
HER2-TDB нг/мл
F
Цитотоксичность (%)
Всего МКПК
МКПК с истощ. CD3
HER2-TDB нг/мл

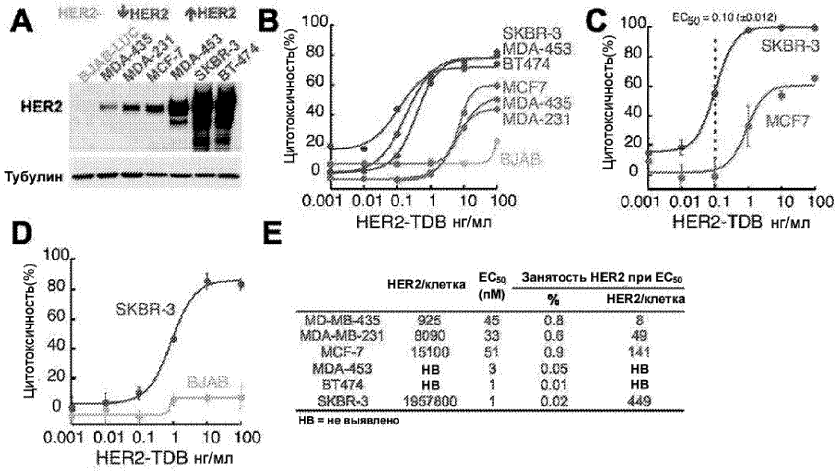
Фиг. 93


Активация Т-клеток
A
CD69+
CD107a+
Цитотоксичность
CD69+ (% CD8+)
CD107+ (% CD8+)
Уничтожение SKBR3 (%)
4 ч
12 ч
24 ч
36 ч
48 ч
HER2-TDB (нг/мл)
B
Цитотоксичность
Активация Т-клеток
Цитотоксичность (%)
CD69+ Гранз. B+ (% CD8+)
5:1
3:1
1:1
1:2
1:5
HER2-TDB нг/мл

Фиг. 94


A
Клетки CD8+
SKBR3
HER2 TDB
CFSE dim
75%
0.3
0.5
0.4
Пролиферирующие клетки
FL1-H: CFSE
+20 нг/мл IL-2
B
C
Кратность изменения числа CD8
дни
1 CD8 + SKBR3 + HER2-TDB
2 CD8 + SKBR3
3 CD8 + HER2-TDB
4 CD8

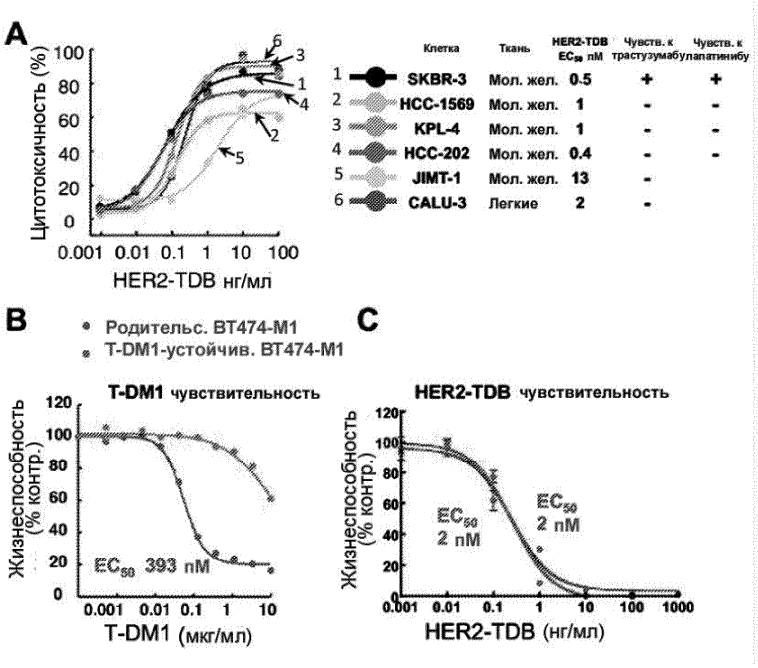
Фиг. 95



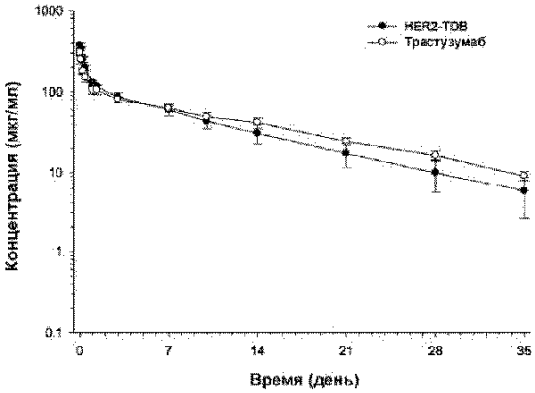
	HER2/клетка	EC_{50} (nM)	Занятость HER2 при EC_{50}	
			%	HER2/клетка
MD-MB-435	925	45	0.8	8
MDA-MB-231	8090	33	0.6	49
MCF-7	15100	51	0.9	141
MDA-453	НВ	3	0.05	НВ
BT474	НВ	1	0.01	НВ
SKBR-3	1957800	1	0.02	449

НВ = не выявлено

Фиг. 96

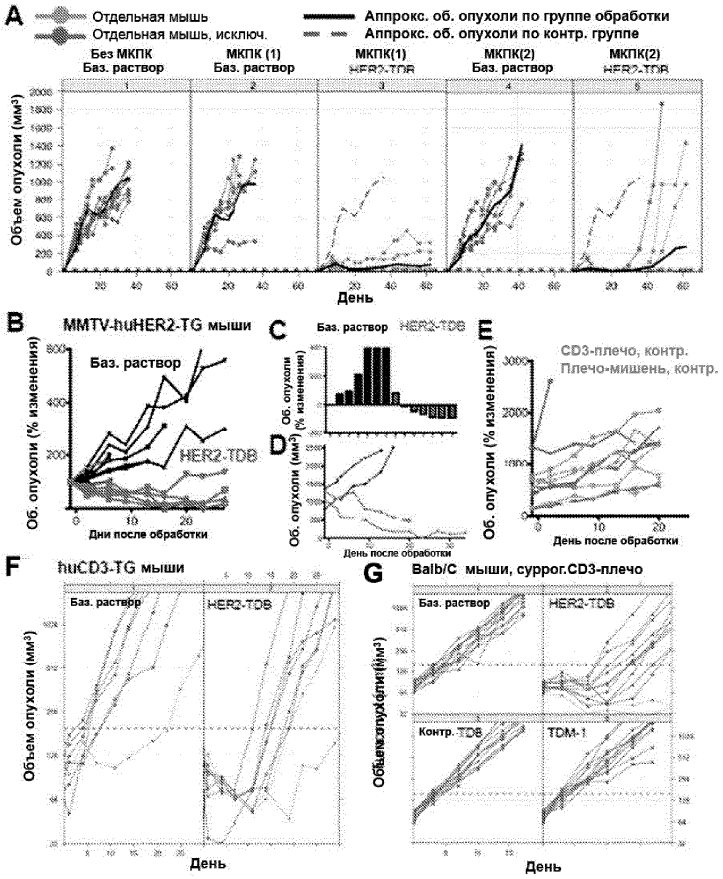


Фиг. 97

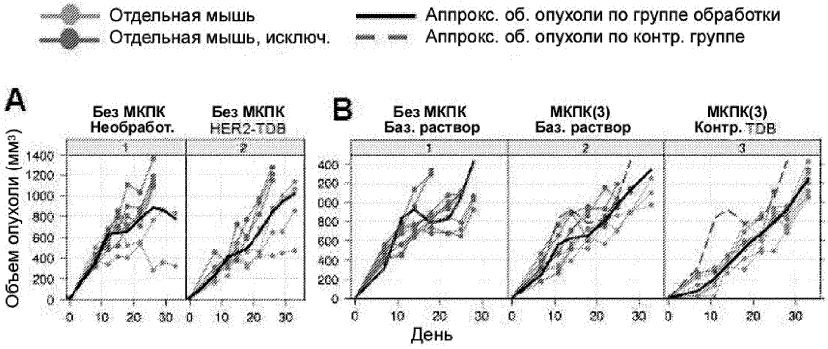


	HER2-TDB	Трастузумаб
CL (мл/день/кг)	10 ± 2	8 ± 1
ППК (день*мкг/мл)	1328 ± 247	1553 ± 176
$C_{макс}$ (мкг/мл)	377 ± 31	314 ± 41
V_1 (мл/кг)	33 ± 3	40 ± 5
$HL_{бета}$ (День)	7 ± 1	10 ± 1

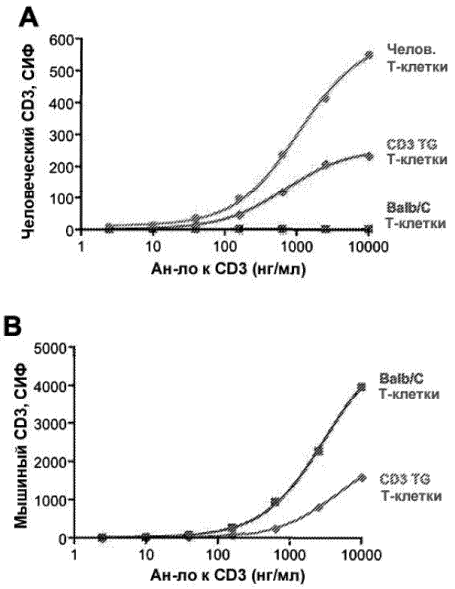
Фиг. 98



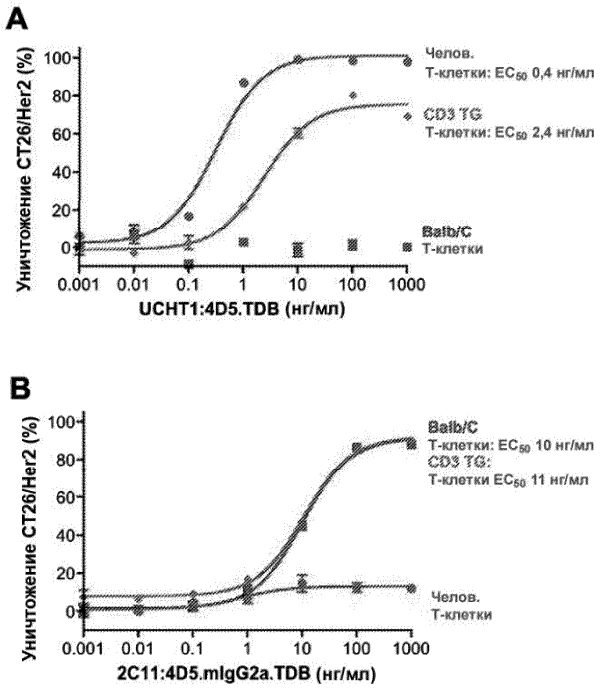
Фиг. 99



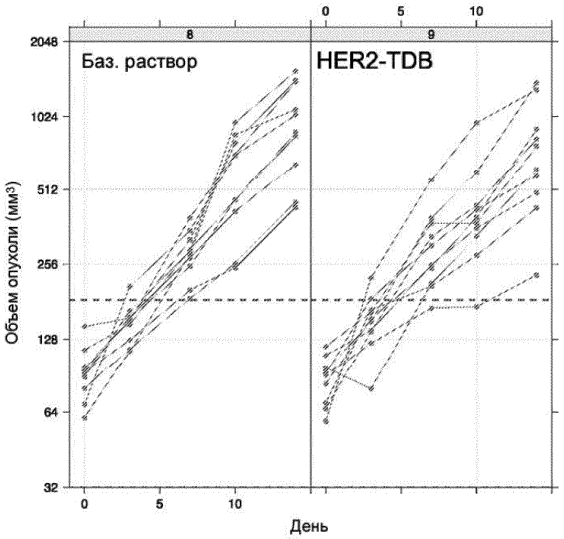
Фиг. 100



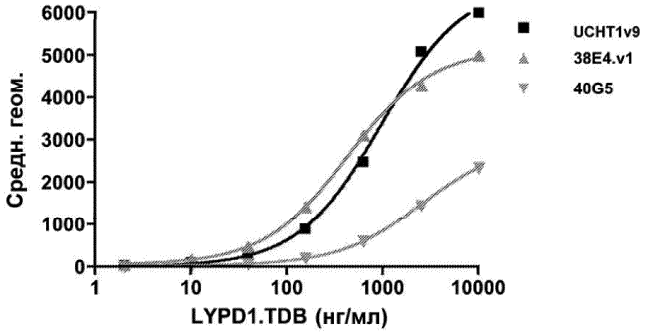
Фиг. 101



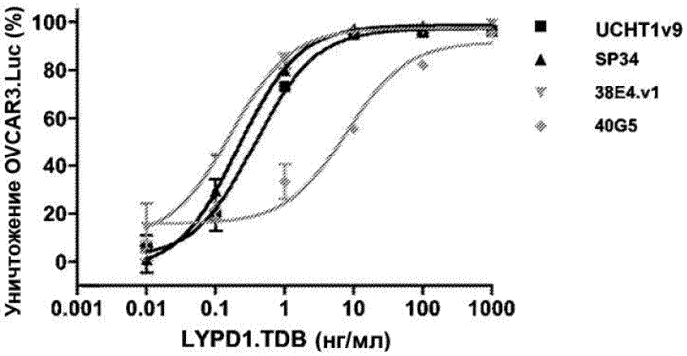
Фиг. 102



Фиг. 103

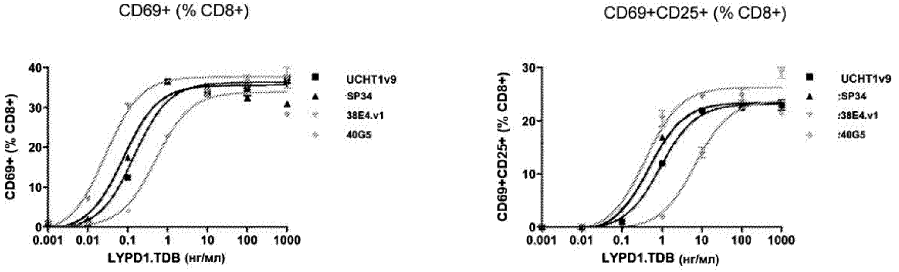


Фиг. 104



EC50:
H6:UCHT1.v9: 2.5 nM
H6:SP34: 1.4 nM
H6:38E4.v1: 1.1 nM
H6:40G5: 51.6 nM

Фиг. 105



Фиг. 106

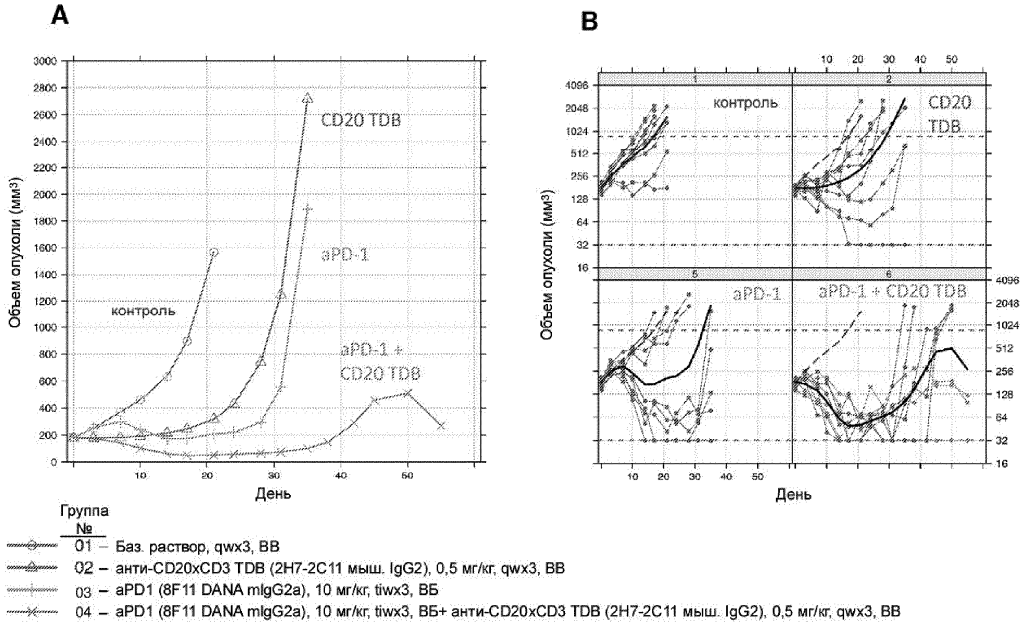
Вариабельная область легкой цепи анти-RET41205.v6

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASKSISKYLA**WYQQKPGKANKLLIS**SGSTLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT
YYC**QQHNEYPWT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:620)

Вариабельная область тяжелой цепи анти-RET41205.v6

EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSIT**SDYVWN**WIRQPPGKGLEWIG**YIHYSGGTSYNPSLKS**RVTISRDTSKNQFSLKLS
SVTAADTAVYYCAR**GNYDWAFAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:619)

Фиг. 107



Фиг. 108