

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091977** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.02.09

(51) Int. Cl. *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.02.20

(54) **МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ CD33, NKG2D И CD16, И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/632,756; 62/677,137

(72) Изобретатель:

(32) 2018.02.20; 2018.05.28

**Чан Грегори П., Чеунг Энн Ф.,
Гринберг Ася, Сетхи Дхрув Кам,
Хани Уильям, Принц Бьянка, Ланд
Бредли М. (US)**

(33) US

(86) PCT/US2019/018751

(87) WO 2019/164930 2019.08.29

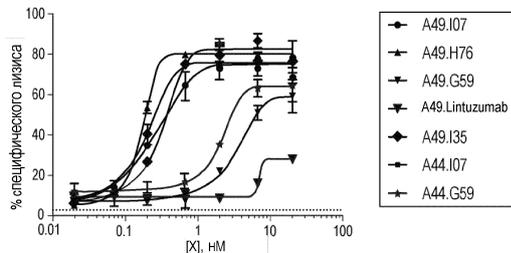
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**ДРАГОНФЛАЙ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны мультиспецифические связывающие белки, которые связываются с раковыми клетками человека, экспрессирующими CD33 (Siglec-3), и уничтожают их, а также фармацевтические композиции и терапевтические способы, применимые для лечения рака, экспрессирующего CD33. Изобретение относится к мультиспецифическим связывающим белкам, которые связываются с раковыми клетками человека, экспрессирующими CD33, и проявляют высокую эффективность и максимальный лизис клеток-мишеней по сравнению с моноклональными антителами к CD33.



202091977
A1

202091977
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564517EA/025

МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ CD33, NKG2D И CD16, И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/632 756, поданной 20 февраля 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей, и по предварительной заявке на патент США № 62/677 137, поданной 28 мая 2018 г.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[2] Рассматриваемая в настоящий момент заявка содержит перечень последовательностей, направленный в электронном виде в формате ASCII и включенный в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Указанная копия в формате ASCII, созданная 20 февраля 2019 года, называется DFY_070WO_SL25.txt и имеет размер 571 170 байта.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[3] Изобретение относится к мультиспецифическим связывающим белкам, которые связываются с CD33 (Siglec-3) и проявляют высокую эффективность и максимальный лизис клеток-мишеней по сравнению с моноклональными антителами к CD33.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[4] Рак продолжает оставаться серьезной проблемой для здоровья, несмотря на значительные научно-исследовательские разработки и достижения, о которых сообщается в литературе по лечению данного заболевания. Некоторые из наиболее часто диагностируемых видов рака у взрослых включают рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легких. Гематологические злокачественные новообразования, хотя и реже встречаются, чем солидный рак, однако имеют низкий показатель выживаемости. Текущие варианты лечения этих видов рака неэффективны для всех пациентов и/или могут иметь серьезные побочные эффекты. Другие виды рака также по-прежнему сложно лечить с помощью существующих терапевтических методов.

[5] Иммуноterapia рака желательна, поскольку она высокоспецифична и может облегчить разрушение раковых клеток при помощи собственной иммунной системы пациента. Слитые белки, такие как биспецифические активаторы Т-клеток, представляют собой описанные в литературе виды иммунотерапии рака, которые связываются с опухолевыми клетками и Т-клетками для облегчения разрушения опухолевых клеток. Т-клетки являются основными эффекторами адаптивной иммунной системы, которые атакуют чужеродные клетки, а также клетки-хозяева, которые являются мутантными или неправильно экспрессируемыми пептидами. Клетки, нацеленные на Т-клетки, могут быть инфицированы вирусом, таким образом они экспрессируют чужеродные белки, или злокачественными, в этом случае они могут экспрессировать мутантные белки. Т-клетки распознают клетки-мишени через их Т-клеточный рецептор (TCR), взаимодействуя с

внутриклеточными пептидами, представленными белками главного комплекса гистосовместимости на клетках-мишенях. Отдельные Т-клетки обычно распознают клетки-мишени, несущие специфические комплексы МНС-пептид, но были разработаны новые агенты, которые узурпируют и усиливают этот естественный процесс для достижения терапевтического эффекта. Биспецифические активаторы Т-клеток связывают антигенсвязывающий сайт(ы) ассоциированных с опухолью антигенов с антигенсвязывающим сайтом(ами) компонентов комплекса TCR, чтобы перенаправить активность Т-клеток на желаемые клетки-мишени независимо от распознавания нативного комплекса пептид-МНС. Например, Блинцито представляет собой одобренный FDA активатор Т-клеток, который нацеливает CD19 на злокачественные В-клетки.

[6] Т-клетки также могут быть сконструированы с возможностью экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR), которые наделяют их способностью к распознаванию мишеней своего CAR. CAR содержат антигенсвязывающие сайты ассоциированных с опухолью антигенов, связанных с доменами активации Т-клеток. Эти CAR-Т-клетки также можно использовать для нацеливания на злокачественные клетки, и некоторые из них были одобрены FDA для использования против злокачественных В-клеточных опухолей.

[7] Антитела, которые связываются с конкретными ассоциированными с опухолью антигенами и с конкретными иммунными клетками, описаны в литературе. См., например, WO 2016/134371 и WO 2015/095412. Конъюгаты антитело-лекарственное средство или иммуноцитокнины, используя антигенсвязывающие сайты нацеливаются на ассоциированные с опухолью антигены, для доставки токсичных агентов или иммуномодулирующих цитокинов к специфическим клеткам-мишеням.

[8] Естественные клетки-киллеры (NK) являются компонентом врожденной иммунной системы и составляют около 15% циркулирующих лимфоцитов. NK-клетки инфильтрируют практически все ткани и изначально характеризовались своей способностью эффективно уничтожать опухолевые клетки без необходимости предварительной сенсibilизации. Активированные NK-клетки уничтожают клетки-мишени с помощью средств, аналогичных цитотоксическим Т-клеткам, то есть через цитолитические гранулы, содержащие перфорин и гранзимы, а также через пути рецепторов смерти. Активированные NK-клетки также секретируют воспалительные цитокины, такие как ИФН-гамма, и хемокины, которые способствуют привлечению других лейкоцитов к ткани-мишени.

[9] NK-клетки отвечают на сигналы через множество активирующих и ингибирующих рецепторов на своей поверхности. Например, когда NK-клетки сталкиваются со здоровыми собственными клетками, их активность ингибируется за счет активации иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR). В качестве альтернативы, когда NK-клетки сталкиваются с чужеродными клетками или раковыми клетками, они активируются через свои активирующие рецепторы (например, NKG2D, NCR, DNAM1). NK-клетки также активируются константной областью некоторых

иммуноглобулинов через рецепторы CD16 на их поверхности. Общая чувствительность NK-клеток к активации зависит от суммарного воздействия стимулирующих и ингибирующих сигналов.

[10] CD33 является членом иммуноглобулиноподобных лектинов, связывающихся с сиаловой кислотой. Как трансмембранный рецептор, экспрессируемый в основном в клетках миелоидного ряда, CD33 модулирует воспалительные и иммунные ответы посредством подавляющего действия на сигнальные пути, управляемые тирозинкиназой. Например, было показано, что CD33 постоянно подавляет выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , ФНО- α и IL-8 моноцитами человека.

[11] CD33 связан с онкологическими заболеваниями кроветворной системы. Он широко экспрессируется в бластах почти всех острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Кроме того, было обнаружено, что стволовые клетки и/или клетки-предшественники при онкологических заболеваниях кроветворной системы являются CD33⁺, подразумевая, что терапия, направленная на CD33, может потенциально уничтожить злокачественные стволовые клетки и/или клетки-предшественники в таких случаях, сохраняя при этом нормальные гемопоэтические стволовые клетки. Помимо своей экспрессии при ОМЛ CD33 обнаруживается на других миелоидных новообразованиях (например, при миелодиспластических синдромах и миелопролиферативных новообразованиях) и на подмножествах В-клеточных и Т-клеточных острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ)/лимфобластных лимфом. Этот паттерн экспрессии привел к использованию нацеленных на CD33 терапевтических средств у пациентов со злокачественными новообразованиями, включая ОМЛ, миелодиспластические синдромы, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелоидный бластный криз хронического миелоидного лейкоза и ОЛЛ.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[12] В изобретении предложены мультиспецифические связывающие белки, которые связываются с CD33 на раковой клетке и с рецептором NKG2D и рецептором CD16 на естественных клетках-киллерах. Такие белки могут задействовать более одного типа NK-активирующих рецепторов и могут блокировать связывание природных лигандов с NKG2D. В некоторых вариантах осуществления белки могут агонизировать NK-клетки у людей и у других видов, таких как грызуны и яванские макаки. Различные аспекты и варианты осуществления изобретения более подробно описаны далее.

[13] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен белок, который включает антигенсвязывающий сайт CD33 человека, включающий переменный домен тяжелой цепи, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93% , 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300 или 302, и дополнительно содержит второй

антигенсвязывающий сайт, такой же или отличный от антигенсвязывающего сайта, который связывается с CD33 человека.

[14] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт в белке (например, мультиспецифическом связывающем белке), который связывается с CD33 на раковой клетке, а также с рецептором NKG2D и рецептором CD16 на естественных клетках-киллерах для активации естественной клетки-киллера. Связывающий белок (например, мультиспецифический связывающий белок) применяется в фармацевтических композициях и терапевтических способах, описанных в данном документе. Связывание белка, включающего антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33, а также с рецептором NKG2D и рецептором CD16 на естественной клетке-киллере, усиливает активность естественной клетки-киллера в отношении разрушения раковой клетки. Связывание белка, включающего антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 (например, мультиспецифическим связывающим белком) на раковой клетке, приближает раковую клетку к естественной клетке-киллеру, что облегчает прямое и непрямое разрушение раковой клетки естественной клеткой-киллером. Дополнительное описание иллюстративных мультиспецифических связывающих белков представлено ниже.

[15] Первый компонент мультиспецифических связывающих белков по настоящему раскрытию связывается с CD33-экспрессирующими клетками, которые могут включать, но не ограничиваются ими, ОМЛ, миелодиспластические синдромы, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелоидный бластный криз хронического миелоидного лейкоза и ОЛЛ.

[16] Второй компонент мультиспецифических связывающих белков по настоящему раскрытию связывается с клетками, экспрессирующими рецептор NKG2D, которые могут включать, но не ограничиваются ими, NK-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и CD8⁺ $\alpha\beta$ Т-клетки. При связывании с NKG2D мультиспецифические связывающие белки могут блокировать естественные лиганды, такие как ULBP6 и MICA, от связывания с NKG2D и активации рецепторов NKG2D. Антигенсвязывающий сайт NKG2D может включать, например:

(1) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:81, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:82 [ADI-29379];

(2) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:83, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:84 [ADI-29463];

(3) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:85, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:86 [ADI-27744];

(4) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:87, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:88 [ADI-27749];

(5) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:191, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:88 [A49M]; или

(6) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:89, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:90 [ADI-29378].

[17] Третий компонент для мультиспецифических связывающих белков по настоящему раскрытию связывается с клетками, экспрессирующими CD16, Fc-рецептор на поверхности лейкоцитов, включая естественные клетки-киллеры, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и фолликулярные дендритные клетки.

[18] В определенных вариантах осуществления любое из указанных выше выделенных антител имеет K_D равное 1 нМ или менее, 5 нМ или менее или 12 нМ или менее для внеклеточного домена CD33 человека, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР) (например, с использованием метода Biacore, описанного в примере 1 ниже) или с помощью бислойной интерферометрии (BLI) (например, с использованием метода Octet, описанного в примере 1 ниже) и/или связывает CD33 из жидкости, ткани и/или клетки организма субъекта. В определенных вариантах осуществления любое из указанных выше выделенных антител имеет K_d (т.е. скорость диссоциации, также называемую K_{off}), равную или менее 1×10^{-5} , 1×10^{-4} , 1×10^{-3} , 5×10^{-3} , 0,01, 0,02 или 0,05 1/сек., как измерено с помощью ППР (например, с использованием метода Biacore, описанного в примере 1 ниже) или BLI (например, с использованием метода Octet, описанного в примере 1 ниже).

[19] Некоторые белки по настоящему раскрытию связываются с NKG2D с K_D , равной 10 нМ или более слабой аффинностью.

[20] В другом аспекте в изобретении предложено одну или более выделенных нуклеиновых кислот, содержащих последовательности, кодирующие переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и/или легкой цепи иммуноглобулина любого из вышеуказанных антител. В изобретении предложены один или более векторов экспрессии, которые экспрессируют переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и/или легкой цепи иммуноглобулина любого из вышеуказанных антител. Аналогичным образом в изобретении предложены клетки-хозяева, содержащие один или более из указанных выше векторов экспрессии и/или выделенные нуклеиновые кислоты.

[21] Также предложены составы, включающие любой из белков, которые включают CD33-связывающий домен, описанный в данном документе, и способы увеличения гибели опухолевых клеток с использованием этих белков и/или составов.

[22] В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения рака, например рака, ассоциированного с CD33, у субъекта. Способ включает введение субъекту эффективного количества белка, содержащего любой CD33-связывающий домен, описанный в данном документе, например, мультиспецифического белка, содержащего CD33-связывающий домен, NKG2D-связывающий домен и CD16-связывающий домен, для лечения рака у субъекта.

[23] В другом аспекте в изобретении предложен способ ингибирования роста рака, например, роста рака, ассоциированного с CD33, у субъекта. Способ включает воздействие на субъекта эффективного количества антитела, содержащего любой CD33-связывающий домен, описанный в данном документе, например, мультиспецифический белок, содержащий CD33-связывающий домен, NKG2D-связывающий домен и CD16-связывающий домен, для ингибирования роста рака у субъекта.

[24] В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у пациента. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в данном документе мультиспецифического связывающего белка. Примеры рака для лечения с использованием мультиспецифического связывающего белка включают, например, рак, выбранный из группы, состоящей из ОМЛ, миелодиспластических синдромов, хронического миеломоноцитарного лейкоза, миелоидного бластного криза хронического миелоидного лейкоза и ОЛЛ.

[25] В другом аспекте изобретения предложен белок, содержащий

(а) первый антигенсвязывающий сайт, содержащий Fab-фрагмент, который связывает NKG2D;

(б) второй антигенсвязывающий сайт, содержащий одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), который связывает CD33, содержащий переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи; и

(с) Fc-домен антитела или его часть, достаточную для связывания CD16, или третий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD16,

где scFv связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16 или третий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD16, через шарнир, содержащий Ala-Ser или Gly-Ala-Ser.

[26] В определенных вариантах осуществления scFv связан с Fc-доменом антитела. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи scFv образует дисульфидный мостик с переменным доменом легкой цепи scFv. В определенных вариантах осуществления дисульфидный мостик образован между C44 переменного домена тяжелой цепи и C100 переменного домена легкой цепи.

[27] В определенных вариантах осуществления scFv связан с Fc-доменом антитела, причем переменный домен легкой цепи scFv расположен на N-конце переменного домена тяжелой цепи scFv и связан с переменным доменом тяжелой цепи scFv через гибкий линкер (GlyGlyGlyGlySer)₄ ((G4S)₄), а Fab связан с Fc-доменом антитела.

[28] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен белок, как описано в данном документе, причем переменный домен тяжелой цепи scFv связан с переменным доменом легкой цепи scFv через гибкий линкер В определенных вариантах осуществления гибкий линкер содержит (GlyGlyGlyGlySer)₄ ((G4S)₄).

[29] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен белок, как описано в данном документе, причем переменный домен тяжелой цепи scFv расположен на N-конце или C-конце переменного домена легкой цепи scFv. В определенных вариантах осуществления переменный домен легкой цепи scFv расположен на N-конце переменного домена тяжелой цепи scFv.

[30] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен белок, как описано в данном документе, причем Fab-фрагмент связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16 или третьего антигенсвязывающего сайта, который связывает CD16. В определенных вариантах осуществления часть тяжелой цепи Fab-фрагмента включает переменный домен тяжелой цепи и домен CH1, при этом переменный домен тяжелой цепи связан с доменом CH1. В определенных вариантах осуществления Fab-фрагмент связан с Fc-доменом антитела.

[31] В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности определяющей комплементарность области 1 (CDR1), определяющей комплементарность области 2 (CDR2) и определяющей комплементарность области 3 (CDR3), представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:93, 94 и 95, соответственно; и переменный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:96, 97 и 98, соответственно. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:99, 100 и 101, соответственно; и

вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:102, 103 и 104, соответственно. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:105, 106 и 107, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:108, 109 и 110, соответственно. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192, 112 и 193, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:114, 115 и 116, соответственно. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192, 112 и 195, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:114, 115 и 116, соответственно. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:117, 118 и 119, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:120, 121 и 122, соответственно.

[32] В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:81, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:82. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:83, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:84. В определенных вариантах

осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:85, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:86. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:87, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:88. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:191, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:88. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:89, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:90.

[33] В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:181, 46 и 182, соответственно; и переменный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:48, 49 и 50, соответственно. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:183, 34 и 184, соответственно; и переменный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:36, 185 и 38, соответственно.

[34] В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 91%, 92%,

последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:297. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:298, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:299. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:300, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:301. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:302, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:303. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:418, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:419. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:420, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:421.

[35] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность, выбранную из SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:223, SEQ ID

NO:447, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461, SEQ ID NO:462, SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464, SEQ ID NO:465, SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467, SEQ ID NO:468, SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470, SEQ ID NO:471, SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473, SEQ ID NO:474, SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476, SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479, SEQ ID NO:480, SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482, SEQ ID NO:483, SEQ ID NO:484, SEQ ID NO:485, SEQ ID NO:486, SEQ ID NO:487 и SEQ ID NO:488.

[36] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе мультиспецифический связывающий белок, содержащий scFv, связанный с Fc-доменом антитела, где scFv, связанный с Fc-доменом антитела, представлен последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243.

[37] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность, выбранную из SEQ ID NO:189, SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:244 и SEQ ID NO:245.

[38] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461, SEQ ID NO:462, SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464, SEQ ID NO:465, SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467, SEQ ID NO:468, SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470, SEQ ID NO:471, SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473, SEQ ID NO:474, SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476, SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479, SEQ ID NO:480, SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482, SEQ ID NO:483 и SEQ ID NO:484. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:211, SEQ ID

NO:212, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461, SEQ ID NO:462, SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464, SEQ ID NO:465, SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467, SEQ ID NO:468, SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470, SEQ ID NO:471, SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473, SEQ ID NO:474, SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476, SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479, SEQ ID NO:480, SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482, SEQ ID NO:483 и SEQ ID NO:484. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461, SEQ ID NO:462, SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464, SEQ ID NO:465, SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467, SEQ ID NO:468, SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470, SEQ ID NO:471, SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473, SEQ ID NO:474, SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476, SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479, SEQ ID NO:480, SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482, SEQ ID NO:483 и SEQ ID NO:484.

[39] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID

NO:243. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен описанный в данном документе белок, содержащий последовательность по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243.

[40] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен состав, содержащий белок, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[41] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, экспрессирующего CD33, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества белка или его состава, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту.

[42] В определенных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), миелопролиферативных новообразований (МПН), лимфомы, неходжкинских лимфом и классической лимфомы Ходжкина. В определенных вариантах осуществления ОМЛ выбран из недифференцированного острого миелобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза с минимальным созреванием, острого миелобластного лейкоза с созреванием, острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), острого миеломоноцитарного лейкоза, острого миеломоноцитарного лейкоза с эозинофилией, острого моноцитарного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза (ОМКЛ), острого базофильного лейкоза, острого панмиелома с фиброзом и бластной плазмацитоидной дендритно-клеточной неоплазии (БПДКН). В некоторых вариантах осуществления ОМЛ характеризуется экспрессией CLL-1 на стволовых клетках лейкоза (LSC) ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления LSC дополнительно экспрессируют мембранный маркер, выбранный из CD34, CD38, CD123, TIM3, CD25, CD32 и CD96.

[43] В определенных вариантах осуществления ОМЛ представляет собой минимальную остаточную болезнь (МОБ). В некоторых вариантах осуществления МОБ характеризуется наличием или отсутствием мутации, выбранной из FLT3-ITD ((Fms-подобная тирозинкиназа 3)-внутренние тандемные дубликации (ITD)), NPM1 (нуклеофозмин 1), DNMT3A (ген ДНК-метилтрансферазы DNMT3A) и IDH (изоцитратдегидрогеназа 1 и 2 (IDH1 и IDH2)). В определенных вариантах осуществления МДС выбран из МДС с многолинейной дисплазией (MDS-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (MDS-SLD), МДС с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), МДС с избыточными бластами (MDS-EB), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицированного МДС (MDS-U). В определенных вариантах осуществления МДС представляет собой первичный МДС или вторичный МДС.

[44] В определенных вариантах осуществления ОЛЛ выбран из В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ). В определенных вариантах осуществления МПН выбрано из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и миелофиброза. В определенных вариантах осуществления неходжкинская лимфома выбрана из В-клеточной лимфомы и Т-клеточной лимфомы. В определенных вариантах осуществления лимфома выбрана из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), лимфобластной лимфомы (LPL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта (BL), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (PMBL), фолликулярной лимфомы, лимфома, мантийноклеточной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, плазматической миеломы (PCM) или множественной миеломы (MM), зрелых Т/НК-клеточных новообразований и гистиоцитарных новообразований.

[45] Эти и другие аспекты и преимущества изобретения проиллюстрированы следующими фигурами, подробным описанием и формулой изобретения.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[46] Изобретение можно понять в более полном объеме со ссылкой на следующие графические материалы.

[47] **На Фиг. 1** показано структурное представление внеклеточного домена внеклеточного домена (ECD) CD33 человека. ECD CD33 содержит два выраженных домена: дистальный V-домен и проксимальный C-домен мембраны. Интерфейс связывания лиганда расположен в V-домене. Функция C-домена неизвестна. ECD CD33 сильно гликозилирован: 2 N-связанные сайта гликозилирования расположены в V-домене, а 3 N-связанные сайта гликозилирования расположены в C-домене. ECD CD33 человека содержит несколько ОНП с наиболее значимой мутацией R69G, которая обнаруживается у 42% пациентов. R69G ОНП находится в V-домене.

[48] **На Фиг. 2** показано выравнивание первичных последовательностей полноразмерных CD33 человека и яванского макака (SEQ ID NO:598 и SEQ ID NO:599, соответственно). V-домен подчеркнут синим, C-домен подчеркнут зеленым. Различия в последовательностях выделены красным.

[49] **На фиг. 3А-3К** показаны профили ППР Fab-фрагментов моноклональных антител к CD33, связывающихся с ECD CD33 человека, измеренные при помощи Вiasore при 37°C. Каждый Fab-фрагмент включает описанный в данном документе CD33-связывающий клон. На Фиг. 3А изображен профиль Вiasore ADI-10159; на фиг. 3В изображен профиль Вiasore ADI-10177; на фиг. 3С изображен профиль Вiasore ADI-11776; на фиг. 3D изображен профиль Вiasore ADI-11801; на фиг. 3Е изображен профиль Вiasore ADI-11807; на фиг. 3F изображен профиль Вiasore ADI-11809; на фиг. 3G изображен профиль Вiasore ADI-11815; на фиг. 3H изображен профиль Вiasore ADI-11819; на фиг. 3I изображен профиль Вiasore ADI-11830; на фиг. 3J изображен профиль Вiasore ADI-11835; и на фиг. 3К изображен профиль Вiasore Fab-фрагмента линтузумаба.

[50] **На фиг. 4А-4Н** показаны профили ППР Fab-фрагментов моноклональных

антител к CD33, связывающихся с ECD CD33 яванского макака, измеренные при помощи Вiascore при 37°C. Каждый Fab-фрагмент включает описанный в данном документе CD33-связывающий клон. На Фиг. 4А изображен профиль Вiascore ADI-10159; на фиг. 4В изображен профиль Вiascore ADI-10177; на фиг. 4С изображен профиль Вiascore ADI-11776; на фиг. 4D изображен профиль Вiascore ADI-11807; на фиг. 4Е изображен профиль Вiascore ADI-11809; на фиг. 4F изображен профиль Вiascore ADI-11819; на фиг. 4G изображен профиль Вiascore ADI-11830; и на фиг. 4H изображен профиль Вiascore ADI-11835.

[51] **На фиг. 5А-5Т** показаны профили ППР фрагментов Fab моноклональных антител к CD33, связывающихся с V-доменом и С-доменом CD33 человека, измеренные при 37°C. Каждый Fab-фрагмент включает описанный в данном документе CD33-связывающий клон. На фиг. 5А-5J представлено связывание с V-доменом; на панелях К-Т представлено связывание с С-доменом. На фиг. 5А и 5К изображены профили Вiascore ADI-10159; на фиг. 5В и 5L изображены профили Вiascore ADI-10177; на фиг. 5С и 5M изображены профили Вiascore ADI-11776; на фиг. 5D и 5N изображены профили Вiascore ADI-11801; на фиг. 5Е и 5O изображены профили Вiascore ADI-11807; на фиг. 5F и 5P изображены профили Вiascore ADI-11809; на фиг. 5G и 5Q изображены профили Вiascore ADI-11815; на фиг. 5H и 5R изображены профили Вiascore ADI-11819; на фиг. 5I и 5S изображены профили Вiascore ADI-11830; и на фиг. 5J и 5T изображены профили Вiascore ADI-11835.

[52] **На фиг. 6А-6D** показаны профили ППР фрагмента Fab, который включает связывание ADI-11815 с различными доменами CD33 человека и CD33 человека, имеющим точечную мутацию R69G. **На Фиг. 6А:** связывание Fab с ECD CD33 человека; **на фиг. 6В:** связывание Fab с V-доменом; **на фиг. 6С:** связывание Fab с С-доменом; **На Фиг. 6D:** связывание Fab с CD33 человека, имеющим R69G.

[53] **На фиг. 7А-7D** показаны профили ППР фрагмента Fab, который включает связывание ADI-11801 с различными доменами CD33 человека и CD33 человека, имеющим точечную мутацию R69G. **На Фиг. 7А:** ECD CD33 человека; **на фиг. 7В:** V-домен; **на фиг. 7С:** С-домен; **На Фиг. 7D:** CD33 человека, имеющий R69G.

[54] **На Фиг. 8** представлены гистограммы, демонстрирующие связывание моноклональных антител, содержащих CD33-связывающие клоны, с CD33, экспрессируемым на клетках Molm-13 ОМЛ человека. Антитело к CD33 линтузумаб также было протестировано и построен график средней интенсивности флуоресценции (MFI). Пять из шести антител демонстрируют более высокий сигнал связывания с CD33 по сравнению с линтузумабом.

[55] **На Фиг. 9** представлены гистограммы, показывающие интернализацию антител к CD33 на клетках Molm-13 через 24 часа. Все антитела к CD33 продемонстрировали аналогичную интернализацию через 24 часа. Линтузумаб продемонстрировал немного более высокую интернализацию по сравнению с другими антителами к CD33.

[56] **На фиг. 10А-10В** показано связывание нацеленных на CD33 TriNKET с

NKG2D человека, экспрессируемым на клетках EL4-hNKG2D и KHYG-1. На Фиг. 10А показано связывание нацеленных на CD33 TriNKET с NKG2D человека, рекомбинантно экспрессируемым на клетках EL4. На Фиг. 10В показано связывание нацеленных на CD33 TriNKET с NKG2D человека, экспрессируемым на клетках KHYG-1. Для каждого TriNKET значение кратности сигнала по сравнению с фоном (FOB) было сходным как для клеток EL4-hNKG2D, так и для клеток KHYG-1, и уровень связывания также сохранялся на обеих клеточных линиях.

[57] На Фиг. 11 показано связывание нацеленных на CD33 TriNKET с CD33, экспрессируемым на клетках Molm-13 ОМЛ человека. Четыре различных CD33-связывающих клон использовали с пятью NKG2D-связывающими клонами для получения в общей сложности 20 различных TriNKET. NKG2D-связывающие домены TriNKET не оказывают влияния на связывание CD33-связывающих клонов с CD33.

[58] На Фиг. 12 представлен график, демонстрирующий, что покоящиеся НК-клетки человека активируются с помощью нацеленных на CD33 TriNKET, в совместной культуре с экспрессирующими CD33 клетками ТНР-1 ОМЛ.

[59] На Фиг. 13 представлена гистограмма, демонстрирующая, что нацеленные на CD33 TriNKET индуцируют опосредованное покоящимися НК-клетками уничтожение клеток Molm-13 ОМЛ.

[60] На Фиг. 14 представлена гистограмма, демонстрирующая, что нацеленные на CD33 TriNKET индуцируют опосредованное покоящимися НК-клетками уничтожение клеток ТНР-1.

[61] На Фиг. 15А представлены линейные графики, демонстрирующие, что TriNKET опосредуют уничтожение клетками KHYG-1 клеток Molm-13 ОМЛ. На Фиг. 15В представлены линейные графики, демонстрирующие, что TriNKET опосредуют уничтожение покоящимися НК-клетками клеток Molm-13 ОМЛ.

[62] На Фиг. 16 представлены линейные графики, демонстрирующие, что TriNKET опосредуют уничтожение клетками KHYG-1 клеток EOL-1 ОМЛ.

[63] На Фиг. 17А представлены линейные графики, демонстрирующие, что TriNKET опосредуют уничтожение клетками KHYG-1 клеток ТНР-1 ОМЛ. На Фиг. 17В представлены линейные графики, демонстрирующие, что TriNKET опосредуют уничтожение покоящимися НК-клетками клеток ТНР-1 ОМЛ.

[64] На Фиг. 18 представлено изображение мультиспецифического связывающего белка, который содержит NKG2D-связывающий домен (правое плечо), CD33-связывающий домен (левое плечо) и Fc-домен или его часть, которая связывается с CD16.

[65] На Фиг. 19 представлено изображение мультиспецифического связывающего белка, который содержит NKG2D-связывающий домен или CD33-связывающий домен, любой из которых может быть в формате scFv, и Fc-домен или его часть, которая связывается с CD16.

[66] На Фиг. 20 представлено изображение TriNKET в форме Triomab, которое представляет собой трифункциональное биспецифическое антитело, сохраняющее форму,

подобную IgG. Эта химера состоит из двух полуантител, каждое с одной легкой и одной тяжелой цепями, которые происходят от двух родительских антител.

[67] **На Фиг. 21** представлено изображение TriNKET в форме общей легкой цепи (LC) KiH, в которой используется технология «выступ-во-впадину» (KIH). KiH представляет собой гетеродимер, содержащий 2 Fab, связывающихся с мишенью 1 и 2, и Fc, стабилизированный мутациями гетеродимеризации. TriNKET в формате KiH может быть гетеродимерной конструкцией с 2 Fab, связывающимися с мишенью 1 и мишенью 2, содержащей две разные тяжелые цепи и общую легкую цепь, которая соединяется с обеими тяжелыми цепями.

[68] **На Фиг. 22** представлено изображение TriNKET в форме иммуноглобулина с двумя переменными доменами (DVD-IgTM), который объединяет целевые связывающие домены двух моноклональных антител через гибкие природные линкеры и дает четырехвалентную IgG-подобную молекулу. DVD-IgTM представляет собой гомодимерную конструкцию, в которой нацеленный на переменный домен антиген 2 слит с N-концом переменного домена нацеленного на Fab антигена 1. Конструкция содержит нормальный Fc.

[69] **На Фиг. 23** представлено изображение TriNKET в форме интерфейса ортогонального Fab (орто-Fab), который представляет собой гетеродимерную конструкцию, которая содержит 2 Fab, связывающихся с мишенью 1 и мишенью 2, слитых с Fc. Спаривание LC-НС обеспечивается ортогональным интерфейсом. Гетеродимеризация обеспечивается мутациями в Fc.

[70] **На Фиг. 24** представлено изображение TriNKET в формате Ig 2-в-1.

[71] **На Фиг. 25** представлено изображение TriNKET в форме ES, которая представляет собой гетеродимерную конструкцию, содержащую два разных Fab, связывающихся с мишенью 1 и мишенью 2, слитой с Fc. Гетеродимеризация обеспечивается мутациями электростатического взаимодействия в Fc.

[72] **На Фиг. 26** представлено изображение TriNKET в форме обмена Fab-фрагментами: антитела, которые обмениваются Fab-фрагментами путем замены тяжелой цепи и присоединенной легкой цепи (полумолекулы) парой тяжелой-легкой цепи из другой молекулы, что приводит к получению биспецифических антител. Форма обмена Fab-фрагментами (сFae) представляет собой гетеродимер, содержащий 2 Fab, связывающихся с мишенью 1 и 2, и Fc, стабилизированный мутациями гетеродимеризации.

[73] **На Фиг. 27** представлено изображение TriNKET в форме SEED Body, который представляет собой гетеродимер, содержащий два Fab-фрагмента, связывающихся с мишенью 1 и 2, и Fc, стабилизированный мутациями гетеродимеризации.

[74] **На Фиг. 28** представлено изображение TriNKET в форме LuZ-Y, в которой лейциновая застежка используется для индукции гетеродимеризации двух различных НС. Форма LuZ-Y представляет собой гетеродимер, содержащий два разных scFab, связывающихся с мишенью 1 и 2, слитых с Fc.

[75] **На Фиг. 29** представлено изображение TriNKET в форме Cov-X-Body.

[76] **На фиг. 30А-30В** представлено изображение TriNKET в формах κλ-Body, которые представляют собой гетеродимерные конструкции с двумя разными Fab, слитыми с Fc, стабилизированным мутациями гетеродимеризации: Нацеленный на Fab1 антиген 1 содержит LC каппа, тогда как второй нацеленный на Fab антиген 2 содержит LC лямбда. На Фиг. 30А представлено иллюстративное изображение одной формы κλ-Body; на фиг. 30В представлено иллюстративное изображение другой формы κλ-Body.

[77] **На Фиг. 31** представлена гетеродимерная конструкция Oasc-Fab, которая включает связывание Fab с мишенью 1 и связывание scFab с мишенью 2, слитыми с Fc. Гетеродимеризация обеспечивается мутациями в Fc.

[78] **На Фиг. 32** представлено DuetMab, которое представляет собой гетеродимерную конструкцию, содержащую два разных Fab, связывающихся с антигенами 1 и 2, и Fc, стабилизированный мутациями гетеродимеризации. Fab 1 и 2 содержат дифференциальные мостики S-S, которые обеспечивают правильное спаривание легкой цепи (LC) и тяжелой цепи (HC).

[79] **На Фиг. 33** представлено CrossmAb, которое представляет собой гетеродимерную конструкцию с двумя разными Fab, связывающимися с мишенями 1 и 2, слитую с Fc, стабилизированную гетеродимеризацией. Домены CL и CH1 и домены VH и VL меняются местами, например, CH1 сливается на одной линии с VL, а CL сливается на одной линии с VH.

[80] **На Фиг. 34** представлены Fit-Ig, которые представляют собой гомодимерные конструкции, в которых Fab, связывающийся с антигеном 2, слит с N-концом HC Fab, который связывается с антигеном 1. Конструкция содержит Fc дикого типа.

[81] **На Фиг. 35** представлен график, демонстрирующий связывание A49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L mAb с NKG2D человека на клеточной поверхности, экспрессируемым на клетках EL4.

[82] **На фиг. 36А-36В** представлены графики, демонстрирующие связывание A49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L mAb с CD33⁺ клеточными линиями Mv4-11 ОМЛ человека (фиг. 36А) и Molm-13 (фиг. 36В).

[83] **На фиг. 37А-37В** представлены графики, демонстрирующие интернализацию A49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L mAb после инкубации с клетками EOL-1 (фиг. 37А) и клетками Molm-13 (фиг. 37В).

[84] **На фиг. 38А-38D** представлены графики, демонстрирующие специфический лизис Molm-13 (фиг. 38А), EOL-1 (фиг. 38В) и ТНР-1 (фиг. 38С и 38D) клеток ОМЛ человека посредством покоящихся НК-клеток человека в присутствии A49-F3'-TriNKET-107 и моноклональных антител к CD33.

[85] **На Фиг. 39** представлена серия потоковых цитограмм, демонстрирующих уровень экспрессии CD3, CD8, NKG2D и CD16 на выделенных первичных CD8⁺ Т-клетках.

[86] **На фиг. 40А-40В** представлены графики, демонстрирующие специфический

лизис клеток Molm-13 выделенными первичными CD8⁺ Т-клетками в присутствии A49-F3'-TriNKET-107, A49-F3'-TriNKET-H76, ненацеленного TriNKET или 107-F405L mAb (обозначено на фигурах как 107). Первичные CD8⁺ Т-клетки на фиг. 40А были выделены из МКПК донора 1, а первичные CD8⁺ Т-клетки на фиг. 40В были выделены из МКПК донора 2. Пунктирные линии указывают на специфический лизис клеток Molm-13 CD8⁺ Т-клетками в отсутствие TriNKET или антитела.

[87] **На фиг. 41А-41Е** представлены гистограммы, демонстрирующие связывание A49-F3'-TriNKET-107 с NK-клетками (фиг. 41А), CD8⁺ Т-клетки (фиг. 41В), CD4⁺ Т-клетки (фиг. 41С), В-клетки (фиг. 41D) и моноциты (фиг. 41Е) в цельной крови человека. Пунктирные линии без заливки представляют связывание A49-F3'-TriNKET-107 с клетками; сплошные линии с заливкой представляют связывание контроля изотипа IgG1 человека с клетками.

[88] **На фиг. 42А-42В** представлены графики, демонстрирующие экспрессию CD33 на моноцитах. На Фиг. 42А представлена экспрессия CD33 на моноцитах от четырех здоровых доноров (темно-серый) и Molm-13 (светло-серый). Нижние пять рядов представляют собой сигналы от образцов клеток, окрашенных антителом к CD33; верхние пять рядов представляют собой сигналы от тех же образцов, окрашенных изотипическим антителом. На Фиг. 42В представлена экспрессия CD33 на моноцитах от одного и того же донора до (светло-серый) и после (темно-серый) отрицательного отбора моноцитов.

[89] **На фиг. 43А-43В** представлены графики, демонстрирующие долгосрочную цитотоксичность NK-клеток против клеток Molm-13 ОМЛ и первичных моноцитов человека в присутствии A49-F3'-TriNKET-107. График пролиферации клеток-мишеней строят в зависимости от времени совместного культивирования с NK-клетками в присутствии A49-F3'-TriNKET-107 или РМА+иономицина. На Фиг. 43А представлены результаты эксперимента с использованием NK-клеток от одного донора, а на фиг. 43В представлены результаты другого эксперимента с использованием NK-клеток от другого донора.

[90] **На Фиг. 44** проиллюстрировано триспецифическое антитело (TriNKET), которое содержит CD33-связывающий scFv, нацеленный на NKG2D Fab и константный домен гетеродимеризованного антитела, который связывает CD16. Формат антитела упоминается в данном документе как F3'-TriNKET.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[91] В изобретении предложены мультиспецифические связывающие белки, которые связывают CD33 на раковой клетке и рецептор NKG2D и рецептор CD16 на естественных клетках-киллерах, чтобы активировать естественную клетку-киллер, фармацевтические композиции, содержащие такие мультиспецифические связывающие белки, и терапевтические способы с использованием таких мультиспецифических связывающих белков и фармацевтические композиции, в том числе для лечения рака. Различные аспекты изобретения изложены в разделах, представленных ниже; однако

аспекты изобретения, описанные в одном конкретном разделе, не должны ограничиваться каким-либо конкретным разделом.

[92] В одном аспекте изобретения предложен мультиспецифический связывающий белок, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и/или CD33 яванского макака/макака-резуса. В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает один или более конформационных эпитопов на внеклеточном домене CD33 человека и/или CD33 яванского макака/макака-резус. В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает один или более конформационных эпитопов на внеклеточном домене CD33 человека, но не распознает и/или не связывает один или более конформационных эпитопов внеклеточного домена CD33 яванского макака. В одном в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека. В одном из аспектов настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем R69G CD33 человека. В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с эпитопом на CD33 человека, который включает R69. В одном в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека. В одном из аспектов настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека. В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с эпитопом на CD33 человека, который включает S128. В одном аспекте настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, включающий переменный домен тяжелой цепи, который связывается с внеклеточным доменом в CD33 человека и/или CD33 яванского макака, независимо от профиля гликозилирования целевого CD33.

[93] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретение предложен мультиспецифический связывающий белок, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывается с внеклеточным доменом в CD33 человека и/или CD33 яванского макака таким образом, что эпитопы являются уникальными по сравнению с эпитопами, на которые нацелено одно или более известных в данной области техники антител к CD33. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с внеклеточным доменом в CD33 человека и/или CD33 яванского макака, и демонстрирует перекрестную реактивность CD33 человека или яванского макака/макака-резуса и высокую аффинность связывания с целевым CD33.

[94] Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже представлено определение ряда терминов и фраз.

[95] Если в контексте явно не указано иное, использования в данном документе форм единственного числа включает ссылку на множественное число и означает «один или более».

[96] В контексте данного документа термин «антигенсвязывающий сайт» относится к части молекулы иммуноглобулина, которая участвует в связывании антигена. В человеческих антителах антигенсвязывающий сайт образован аминокислотными остатками N-концевых переменных («V») областей тяжелой («H») и легкой («L») цепей. Три сильно отличающихся участка в V-областях тяжелой и легкой цепей называются «гиперпеременными областями», которые расположены между более консервативными фланкирующими участками, известными как «каркасные области» или «FR». Таким образом, термин «FR» относится к аминокислотным последовательностям, которые в природе встречаются между и смежно с гиперпеременными участками иммуноглобулинов. В молекуле человеческого антитела три гиперпеременные области легкой цепи и три гиперпеременные области тяжелой цепи расположены относительно друг друга в трехмерном пространстве с образованием антигенсвязывающей поверхности. Антигенсвязывающая поверхность комплементарна трехмерной поверхности связанного антигена, а три гиперпеременные области каждой из тяжелой и легкой цепей называются «определяющие комплементарность области» или «CDR». У некоторых животных, таких как верблюды и хрящевые рыбы, антигенсвязывающий сайт образован одной цепью антитела, обеспечивающей «однодоменное антитело». Антигенсвязывающие сайты могут существовать в интактном антителе, в антигенсвязывающем фрагменте антитела, который сохраняет антигенсвязывающую поверхность, или в рекомбинантном полипептиде, таком как scFv, с использованием пептидного линкера для соединения переменного домена тяжелой цепи с переменным доменом легкой цепи в одном полипептиде. Все положения аминокислот в переменных областях тяжелой или легкой цепей, описанные в данном документе, пронумерованы в соответствии с нумерацией по Kabat.

[97] CDR антигенсвязывающего сайта можно определить способами, описанными в Kabat et al., *J. Biol. Chem.* 252, 6609-6616 (1977) и Kabat et al., *Sequences of protein of immunological interest.* (1991), Chothia et al., *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987) и MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996). CDR, определенные в соответствии с этими определениями, обычно включают перекрывающиеся или подмножества аминокислотных остатков при сравнении друг с другом. В некоторых вариантах осуществления термин «CDR» представляет собой CDR в соответствии с определением, изложенным в MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996) и Martin A., *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*, in *Antibody Engineering*, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001). В некоторых вариантах осуществления термин «CDR» представляет собой CDR в соответствии с определением, изложенным в Kabat et al., *J. Biol. Chem.* 252, 6609-6616 (1977) и Kabat et al., *Sequences of protein of immunological interest.* (1991). В определенных вариантах осуществления CDR

тяжелой цепи и CDR легкой цепи антитела определены с использованием различных принципов. Например, в определенных вариантах осуществления CDR тяжелой цепи определены по MacCallum (см. выше), а CDR легкой цепи определены по Kabat (см. выше). CDRH1, CDRH2 и CDRH3 обозначают CDR тяжелой цепи, а CDRL1, CDRL2 и CDRL3 обозначают CDR легкой цепи.

[98] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» относятся к организму, который подлежит лечению описанными в данном документе способами и композициями. Такие организмы предпочтительно включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих (например, мышей, обезьян, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек и т. п.) и более предпочтительно включают людей.

[99] В контексте данного документа термин «эффективное количество» относится к количеству соединения (например, соединения по настоящему изобретению), достаточному для достижения благоприятных или желаемых результатов. Эффективное количество можно вводить за одно или более введений, применений или дозировок, и оно не предназначено для ограничения конкретным составом или путем введения. В контексте данного документа термин «лечение» включает любой эффект, например снижение, уменьшение, модуляцию, облегчение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и тому подобного или к облегчению их симптомов.

[100] В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

[101] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, такому как забуференный фосфатом физиологический раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих веществ. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и адъювантов см., например, в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

[102] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой фармацевтически приемлемой соли (например, кислоты или основания) соединения по настоящему изобретению, которая при введении субъекту способна предоставить соединение по данному изобретению или его активный метаболит, или его остаток. Как известно специалистам в данной области техники, «соли» соединений по настоящему изобретению могут быть производными неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-пара-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую кислоту и тому

подобное. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, используемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

[103] Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (*например*, натрия), гидроксиды щелочноземельных металлов (*например*, магния), аммиак и соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C₁₋₄ алкил, и тому подобное.

[104] Примеры солей включают, но не ограничиваются ими: ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанепропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, флукогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканат и тому подобное. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, соединенные с подходящим катионом, таким как Na^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W представляет собой C₁₋₄-алкильную группу) и тому подобное.

[105] Для терапевтического применения соли соединений по настоящему изобретению рассматриваются как фармацевтически приемлемые. Однако солям кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также может быть найдено применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

[106] В тексте данного описания, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или где процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предполагается, что дополнительно имеются композиции по настоящему изобретению, которые по существу состоят из перечисленных компонентов или состоят из них, и что существуют процессы и способы по настоящему изобретению, которые по существу состоят из перечисленных стадий обработки или состоят из них.

[107] Как правило, в композициях с указанием процентного содержания имеется в виду процентное содержание по массе, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то используется предыдущее определение переменной.

[108] Различные особенности и аспекты изобретения более подробно описаны ниже.

Антигенсвязывающий сайт

[109] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере

на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:2. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:21, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:22 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:23. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:434, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:22 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:435. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:25 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26.

[110] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:4. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:27, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:28 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:29. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:181, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:28 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:436. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:30, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:31 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:32.

[111] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:6. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:33, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:34 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или

100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:183, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:34 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:184. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:37 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:38. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:185 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:38. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 188. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 188. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 99% идентичную SEQ ID NO: 188. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:188.

[112] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:8. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по

меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:39, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:40 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:41. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:437, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:40 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:438. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:42, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:43 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:44.

[113] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:10. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:45, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:46 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:47. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере

90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:181, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:46 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:182. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:48, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:49 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:50. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 198. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 95% идентичную SEQ ID NO: 198. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 99% идентичную SEQ ID NO: 198. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198.

[114] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:12. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:51, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:52 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:53. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный

домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:181, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:52 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:439. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:54, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:55 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:56.

[115] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:14. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:57, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:58 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:59. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:440, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:58 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:441. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой

цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:60, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:61 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:62.

[116] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, и вариабельный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает вариабельный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:63, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:64 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает вариабельный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:442, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:64 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:443. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает вариабельный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:67 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68.

[117] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:18. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:69, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:70 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:71. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:181, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:70 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:444. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:72, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:73 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:74.

[118] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:20. В

определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:75, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:76 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:77. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:445, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:76 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:446. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:78, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:79 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:80.

[119] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:267. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:304, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:305 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:306. В определенных

вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:528, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:305 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:529. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:307, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:308 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:309.

[120] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:269. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:310, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:311 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:312. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:530, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:311 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:531. В определенных вариантах

осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:269, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:313, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:314 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:315.

[121] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:271. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:316, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:317 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:318. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:532, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:317 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:533. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:319, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:320 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:321.

[122] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:273. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:322, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:323 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:324. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:534, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:323 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:535. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:325, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:326 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:327.

[123] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:275. В

определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:328, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:329 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:330. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:536, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:329 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:537. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:275, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:331, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:332 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:333.

[124] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:277. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:334, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:335 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:336. В определенных

вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:538, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:335 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:539. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:277, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:337, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:338 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:339.

[125] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:279. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:340, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:341 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:342. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:540, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:341 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:541. В определенных вариантах

осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:343, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:344 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:345.

[126] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:281. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:346, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:347 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:348. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:542, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:347 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:543. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:349, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:350 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:351.

[127] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:283. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:352, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:353 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:354. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:544, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:353 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:545. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:355, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:356 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:357.

[128] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:285. В

определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:358, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:359 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:360. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:546, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:359 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:547. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:361, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:362 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:363.

[129] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:287. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:364, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:365 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:366. В определенных

вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:548, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:365 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:549. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:367, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:368 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:369.

[130] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:289. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:370, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:371 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:372. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:550, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:371 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:551. В определенных вариантах

осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:373, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:374 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:375.

[131] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:291. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:376, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:377 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:378. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:552, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:377 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:553. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:379, последовательность CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:380 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:381.

[132] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:293. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:382, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:383 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:384. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:554, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:383 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:555. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:293, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:385, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:386 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:387.

[133] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:295. В

определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:388, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:389 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:390. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:556, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:389 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:557. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:295, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:391, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:392 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:393.

[134] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:297. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:394, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:395 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:396. В определенных

вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:558, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:395 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:559. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:297, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:397, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:398 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:399.

[135] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:299. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:400, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:401 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:402. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:560, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:401 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:561. В определенных вариантах

осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:299, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:403, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:404 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:405.

[136] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:301. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:406, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:407 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:408. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:562, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:407 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:563. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:409, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательностью SEQ ID NO:410 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:411.

[137] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:303. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:412, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:413 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:414. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:564, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:413 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:565. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен легкой цепи антитела с аминокислотной последовательностью по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303, включает последовательность CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:415, последовательность CDR2, представленную аминокислотой последовательность SEQ ID NO:416 и последовательность CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:417.

[138] В каждом из вышеизложенных вариантов осуществления в настоящем документе предполагается, что последовательности переменной области тяжелой цепи иммуноглобулина и/или последовательности переменной области легкой цепи, которые вместе связывают CD33, могут содержать аминокислотные изменения (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 10 аминокислотных замен, делеций или добавлений) в каркасные области переменных областей тяжелой и/или легкой цепей, не оказывая значительного влияния на их способность связываться с CD33.

[139] В таблице 1 перечислены пептидные последовательности переменных доменов тяжелой цепи и переменных доменов легкой цепи, которые в комбинации (либо в качестве Fab-фрагмента, либо в качестве одноцепочечного переменного фрагмента (scFv)) могут связываться с CD33. Если не указано иное, последовательности CDR, представленные в таблице 1, определены по Kabat. CD33-связывающие домены могут различаться по их аффинности связывания с CD33. В таблице 1 также перечислены scFv-формы CD33-связывающих переменных доменов тяжелой и легкой цепей. Иллюстративные последовательности нуклеиновых кислот, приведенные в таблице 1, представляют собой предсказанные возможные последовательности нуклеиновых кислот, из которых произошли указанные соответствующие пептидные последовательности, и которые были созданы с использованием программы обратной трансляции последовательности белка EMBL-EBI.

Таблица 1	VH	VL
ADI-10159 [Ab1] (G59)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLE WVANIKQDGSEKYYVDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREGGPYYDSSGYFVYY GMDVWGQGT TV VSS [SEQ ID NO:1] CDR1: FTFSSYGMS [SEQ ID NO:21] (не по нумерации Kabat) или SYGMS [SEQ ID NO:434] CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:22] CDR3: AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:23] (не по Kabat) или EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:435]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLES GV PSRFS GS SGSGTEFTL TISLQPD DF ATYYCQQYESFPTFG GGTKVEIK [SEQ ID NO:2] CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO:24] CDR2: DASSLES [SEQ ID NO:25] CDR3: QQYESFPT [SEQ ID NO:26]
scFv Ab1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIY DASSLES GV PSRFS GS SGSGTEFTLTISLQPD DF ATYYCQQYESFPTFG <u>CG</u> TKVEIK <u>GGGGSGGGSGGGSGGGG</u> SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	

	<p>CAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK<u>C</u>LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGM DVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:206]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK<u>C</u>LEWV ANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AREGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGG</u> <u>GSGGGG</u>SDIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYE SFPTFG<u>C</u>GTKVEIK [SEQ ID NO:207]</p>
Иллюстра- тивная нуклеотид- ная последова- тельность scFv Ab1	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGACGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGAGA GCTTCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGG CGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGG CGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGGCGGCTGGTG CAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCA CCTTCAGCAGCTACGGCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAA GTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAG TACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACA ACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCTACTAC GACAGCAGCGGCTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCC AGGGCACACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:246]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGC TACGGCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCGGCCCTACTACGACAGCAGCGG</p>

	<p>CTACTTCGTGTA CTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCG TGACCGTGAGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGG CGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGACATCCAGATGACCCAG AGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCA CCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAGC AGCCTGGAGAGCGGGCGTGCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGAGAGCTTCCCCACCTTCGGCTG CGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:247]</p>	
<p>ADI-10177 [Ab2]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS ASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWMANIKQDGSEKYYVDSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARPLNAGELDVWGQGT MVTVSS [SEQ ID NO:3]</p> <p>CDR1: FTFSSYWMS [SEQ ID NO:27] (не по Kabat) или SYWMS [SEQ ID NO:181]</p> <p>CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:28]</p> <p>CDR3: ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:29] (не по нумерации Kabat) или PLNAGELDV [SEQ ID NO:436]</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSLESVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:4]</p> <p>CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO:30]</p> <p>CDR2: EASSLES [SEQ ID NO:31]</p> <p>CDR3: QQLESYPLT [SEQ ID NO:32]</p>
<p>scFv Ab2</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFGCG TKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMT VSS [SEQ ID NO:208]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LEW VANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY</p>	

	<p>CARPLNAGELDVWGQGTMTVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDI</u> QMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA SSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFG<u>CGT</u> KVEIK [SEQ ID NO:209]</p>
<p>Иллюстра- тивная нуклеотид ная последова- тельность scFv Ab2</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGGAGA GCTACCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGG CGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGG CGGCGGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGGCGGGCCTG GTGCAGCCCGGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCT TCACCTTCAGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGA AGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCTGAACGCCGGCG AGCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:248] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGGCGGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTA TACTACTGCGCCAGGCCCTGAACGCCGGCGAGCTGGACGTGTGG GGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCG GCGGGCGGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCG ACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGGG CGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGC TGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGC TGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTT</p>

	CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCTGGAGAG CTACCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:249]	
ADI-11776 [Ab3] (H76)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSKYTMSWVRQAPGKGL EWVSAIVGSGESTYFADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAREGGPYYDSSGYFVYY GMDVWGQGT TTVTVSS [SEQ ID NO:5] CDR1: FTF SKYTMS [SEQ ID NO:33] (не по Kabat) или KYTMS [SEQ ID NO:183] CDR2: AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO:34] CDR3: AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:35] (не по Kabat) или EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:184]	DIQMTQSPSTLSASVGDRV TITCR ASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLI YKASSLES GVP SRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:6] CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO:36] CDR2: KASSLES [SEQ ID NO:37] или KASSLE [SEQ ID NO:185] (не по Kabat) CDR3: QQYDDLPT [SEQ ID NO:38]
scFv Ab3	DIQMTQSPSTLSASVGDRV TITCR <u>ASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIY</u> <u>KASSLES</u> GVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTFC GTKVEIK <u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u> EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK <u>C</u> LEWVSAIVGSGESTYFADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGM <u>D</u> VWGQGT TTVTVSS [SEQ ID NO:198] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGK <u>C</u> LEWV SAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA REGGPYYDSSGYFVYYGMDVWGQGT TTVTVSS <u>GGGGSGGGGSGGGG</u> <u>SGGGG</u> DIQMTQSPSTLSASVGDRV TITCRASQSISSWLA WYQQKPGKA	

	PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYDDL PTFG <u>C</u> GTKVEIK [SEQ ID NO:210]
Иллюстрация последовательности нуклеотидов scFv Ab3	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACAAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACG ACCTGCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGG CGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGG CGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCA CCTTCAGCAAGTACACCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGCAA GTGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCGTGGGCAGCGGCGAGAGCACC TACTTCGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGA GGACACCGCCGTGTAATACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCTACTAC GACAGCAGCGGCTACTTCGTGTAATACTACGGCATGGACGTGTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:250] GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAAG TACACCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGCAAAGTGCCTGGAGT GGGTGAGCGCCATCGTGGGCAGCGGCGAGAGCACCTACTTCGCCGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTAATACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCTACTACGACAGCAGCGG CTACTTCGTGTAATACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACG TGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAG AGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCA CCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACAAGGCCAGC AGCCTGGAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACGACCTGCCACCTTCGGCTG

	CGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:251]	
ADI-11801 [Ab4]	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSYYMHVWRQAPGQG LEWMGMINPSWGSTSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSE DTAVYYCAREAADGFVGERYFD LWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO:7]</p> <p>CDR1: YTFSDYYMH [SEQ ID NO:39] (не по нумерации Kabat) или DYYMH [SEQ ID NO:437]</p> <p>CDR2: MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO:40]</p> <p>CDR3: AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:41] (не по нумерации Kabat) или EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:438]</p>	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSS QSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQD VALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:8]</p> <p>CDR1: RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO:42]</p> <p>CDR2: LGSNRAS [SEQ ID NO:43]</p> <p>CDR3: MQDVALPIT [SEQ ID NO:44]</p>
scFv Ab4	<p>DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGCGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSYYMHVWRQAPGQCLEWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO:211]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSYYMHVWRQAPGQCLEWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:212]</p>	
Иллюстрация нуклеотид	<p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCGGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACAGCAACGGCTACAACCTGACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCC</p>	

<p>ная последоват ельность scFv Ab4</p>	<p>AGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGGCCAGCGG CGTGCCCGACAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACT GCATGCAGGACGTGGCCCTGCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGA GCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTG CAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCGACTACTACATGCACTGGGTGA GGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCAACCC CAGCTGGGGCAGCACCCAGCTACGCCAGAAGTTCAGGGCAGGGTG ACCATGACCAGGGACACCAGCACCCAGCACCGTGTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGA GGCCGCCGACGGCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGC AGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:252] CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCG CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCGA CTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGT GGATGGGCATGATCAACCCAGCTGGGGCAGCACCCAGCTACGCCA GAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCCAGC ACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTIONGCGCCAGGGAGGCCCGCCGACGGCTTCGTGGGCGAGAG GTACTIONGCGCCAGGGAGGCCCGCCGACGGCTTCGTGGGCGAGAG GTACTIONGCGCCAGGGAGGCCCGCCGACGGCTTCGTGGGCGAGAG GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCC TGCCCGTGACCCCGGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAG CCAGAGCCTGCTGTACAGCAACGGCTACAACCTGACTGGTACC TGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAG CAACAGGGCCAGCGGCGTGGCCGACAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACG TGGGCGTGTACTACTGCATGCAGGACGTGGCCCTGCCATCACCTTC GGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:253]</p>	
<p>ADI-11807 [Ab5]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGL EHWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPIT</p>

(107)	<p>AVYYCARPLNAGELDVWGQGT MVTVSS [SEQ ID NO:9]</p> <p>CDR1: FTFGSYWMS [SEQ ID NO:45] (не по Kabat) или SYWMS [SEQ ID NO:181]</p> <p>CDR2: TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO:46]</p> <p>CDR3: ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:47] (не по Kabat) или RPLNAGELDV [SEQ ID NO:182]</p>	<p>FGGGTKVEIK [SEQ ID NO:10]</p> <p>CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO:48]</p> <p>CDR2: EASSLES [SEQ ID NO:49]</p> <p>CDR3: QQSQSYPPIT [SEQ ID NO:50]</p>
scFv Ab5	<p>107 scFv</p> <p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA<u>WYQQKPGKAPKLLIYE</u> <u>ASSLES</u>GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYC<u>QQSQSYPPIT</u>FGC GTKVEIK<u>GGGGSGGGSGGGSGGGG</u>SEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK<u>CLEWVATIKQDGSEKSYVDSVKG</u> RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<u>PLNAGELDVWGQGT</u> MVTVSS [SEQ ID NO:188]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGK<u>CLEW</u> VATIKQDGSEKSYVDSVKG RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAR<u>PLNAGELDVWGQGT</u>MVTVSS<u>GGGGSGGGSGGGSGGGG</u>SDI QMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA<u>WYQQKPGKAPKLLIYE</u> <u>SSLES</u>GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYC<u>QQSQSYPPIT</u>FGC<u>GT</u> KVEIK [SEQ ID NO:213]</p>	
Иллюстра- тивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab5	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCAGA GCTACCCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCC</p>	

	<p>TGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGG CTTCACCTTCGGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCG GCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCACCATCAAGCAGGACGGCAGCGA GAAGAGCTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGG GACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCTGAACGCCGG CGAGCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:254]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGGCAGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCACCATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGAGCTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTAATACTGCGCCAGGCCCTGAACGCCGGCGAGCTGGACGTGTGG GGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGGCGGCAGCG GCGGGCGGCGGCAGCGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGGCGGCAGCG ACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGGG CGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGC TGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGC TGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCAGAG CTACCCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:255]</p>	
<p>ADI-11809 [Ab6]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGL EHWVATIKRDGSEKGYVDSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARPLNAGELDVWGQGT MVTVSS [SEQ ID NO:11]</p> <p>CDR1: FTFPSYWMS [SEQ ID NO:51] (не по Kabat) или SYWMS</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSLESVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQSQQSYPPIT FGGGTKVEIK [SEQ ID NO:12]</p> <p>CDR1: RASQSISSWLA [SEQ ID NO:54]</p> <p>CDR2: EASSLES [SEQ ID NO:55]</p>

	<p>[SEQ ID NO:181]</p> <p>CDR2: TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO:52]</p> <p>CDR3: ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:53] (не по нумерации Kabat) или PLNAGELDV [SEQ ID NO:439]</p>	<p>CDR3: QQSQSYPPIT [SEQ ID NO:56]</p>
scFv Ab6	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQSQSYPPITFG<u>C</u> GTKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>SEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LEWVATIKRDGSEKGYVDSVKG RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGM VTVSS [SEQ ID NO:214]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGK<u>C</u>LEW VATIKRDGSEKGYVDSVKG RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARPLNAGELDVWGQGM VTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>SDI QMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEA SSLESGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQSQSYPPITFG<u>C</u>GT KVEIK [SEQ ID NO:215]</p>	
Иллюстрация нуклеотидная последовательность scFv Ab6	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCAGA GCTACCCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCC TGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGG CTTCACCTTCCCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCG GCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCACCATCAAGAGGGACGGCAGCGA GAAGGGCTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGG GACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGG</p>	

	<p>CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCCCTGAACGCCGG CGAGCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:256]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCCCAGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCACCATCAAGAGGGACGGCAGCGAGAAGGGCTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTIONGCGCCAGGCCCCTGAACGCCGGCGAGCTGGACGTGTGG GGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG ACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACCTGAGCGCCAGCGTGGG CGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAGC TGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGC TGATCTACGAGGCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCAGAG CTACCCCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:257]</p>	
<p>ADI-11815 [Ab7]</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFGTYYMHVVRQAPGQ GLEWMGIINPSRGSTVYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARGAGYDDEDMDVW GKGTTVTVSS [SEQ ID NO:13]</p> <p>CDR1: YTFGTYYMH [SEQ ID NO:57] (не по нумерации Kabat) или TYYMH [SEQ ID NO:440]</p> <p>CDR2: IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO:58]</p> <p>CDR3: ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:59] (не по нумерации Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCR ASQGIDSWLAWYQQKPKGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLT FGGGTKVEIK [SEQ ID NO:14]</p> <p>CDR1: RASQGIDSWLA [SEQ ID NO:60]</p> <p>CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:61]</p> <p>CDR3: QQAHSYPLT [SEQ ID NO:62]</p>

	или GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:441]	
scFv Ab7	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG <u>CGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQCLEWMGIINPSRGSTVYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWG KGTTVTVSS [SEQ ID NO:216]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQCLE WMGIINPSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARGAGYDDEDMDVWGKGTTVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGG</u> <u>G</u>SDIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTF GCGTKVEIK [SEQ ID NO:217]</p>	
Иллюстрация нуклеотидная последовательность scFv Ab7	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCGACAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCACAG CTACCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGA AGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTA CACCTTCGGCACCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCC AGTGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCAGCAGGGGCAGCAC CGTGTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCG AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACGACGA CGAGGACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCCCGTGACCGTGAGC AGC [SEQ ID NO:258]</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCG CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCGGCAC</p>	

	<p>CTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGTGCCTGGAGT GGATGGGCATCATCAACCCAGCAGGGGCAGCACCGTGTACGCCA GAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGC ACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTIONTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACGACGACGAGGACATGGA CGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGGCGGC GGCAGCGGCGGGCGGCAGCGGCGGGCGGGCAGCGGCGGGCGGC GGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCAT CGACAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCA GCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT CAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGG CCCACAGCTACCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATC AAG [SEQ ID NO: 259]</p>	
<p>ADI-11819 [Ab8]</p>	<p>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSSISSSSEGIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAREGGPYDSSGYFVYYGM DVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:15]</p> <p>CDR1: FTFSSYAMS [SEQ ID NO:63] (не по нумерации Kabat) или SYAMS [SEQ ID NO:442]</p> <p>CDR2: SSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO:64]</p> <p>CDR3: AREGGPYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:65] (не по Kabat) или EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:443]</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICR ASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQYDDLPTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:16]</p> <p>CDR1: RASNSISSWLA [SEQ ID NO:66]</p> <p>CDR2: EASSTKS [SEQ ID NO:67]</p> <p>CDR3: QQYDDLPT [SEQ ID NO:68]</p>

	<p>CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTIONTGCGCCAGGGAGGGCGGCCCTACTACGACAGCAGCGG CTACTTCGTGTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCG TGACCGTGAGCAGCGGCGGGCGGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGG CGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGACATCCAGATGACCCAG AGCCCCAGCACCCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGGTGACCATCA CCTGCAGGGCCAGCAACAGCATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGAGGCCAGC AGCACCAAGAGCGGGCGTGCCAGCAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCG GCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGACGACTTC GCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACGACCTGCCACCTTCGGCTG CGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:261]</p>	
<p>ADI-11830 [Ab9]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWMANINTDGSEVYYVDSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGPGLIAYQGHFDY WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:17]</p> <p>CDR1: FTFSSYWMS [SEQ ID NO:69] (не по Kabat) или SYWMS [SEQ ID NO:181]</p> <p>CDR2: NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO:70]</p> <p>CDR3: ARDVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO:71] (не по нумерации Kabat) или DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO:444]</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQVYDTPLTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:18]</p> <p>CDR1: RASQVIYSYLN [SEQ ID NO:72]</p> <p>CDR2: AASSLKS [SEQ ID NO:73]</p> <p>CDR3: QQVYDTPLT [SEQ ID NO:74]</p>
<p>scFv Ab9</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQVYDTPLTFG <u>CGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL</u> RLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWMANINTDGSEVYYVDSVK</p>	

	<p>GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGLIAYQGHFDYWGQGLVTVSS [SEQ ID NO:220]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGLIAYQGHFDYWGQGLVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGG</u><u>GG</u>SDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQVIYSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPITFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:221]</p>
<p>Иллюстрация нуклеотидной последовательности scFv Ab9</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGTGATCTACAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGAAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTACGACACCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGTGCAGCCCAGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACACCGACGGCAGCGAGGTGACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA TACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCA TCGCCTACCAGGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTG ACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:262]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCAGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACACCGACGGCAGCGAGGTGTA TACTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA TACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCATCGCCTACCAGGGCACCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCG</p>

	<p>GCGGGCGGCGGCAGCGGGCGGCGGCGGCAGCGGGCGGCGGCGGCGGCAGCGG GCGGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCT GAGCGCCAGCGTGGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGC CAGGTGATCTACAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGAAGAGCGG CGTGCCCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTG CCAGCAGGTGTACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAG [SEQ ID NO:263]</p>	
<p>ADI-11835 [Ab10] (I35)</p>	<p>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGL EWIGSIGYSGTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARETAHDVHGMDVWGQGT VTVSS [SEQ ID NO:19]</p> <p>CDR1: GSISSTDYYWG [SEQ ID NO:75] (не по нумерации Kabat) или STDYYWG [SEQ ID NO:445]</p> <p>CDR2: SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO:76]</p> <p>CDR3: ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO:77] (не по нумерации Kabat) или ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO:446]</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASN RATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSELEPEDFAVYYCQQYDNLPTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:20]</p> <p>CDR1: RASHSVYSYLA [SEQ ID NO:78]</p> <p>CDR2: DASN RAT [SEQ ID NO:79]</p> <p>CDR3: QQYDNLPT [SEQ ID NO:80]</p>
<p>scFv Ab10</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGCG TKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIGYSGTYYNPSLKSRTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTTVT VSS [SEQ ID NO:222]</p> <p>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKCLEWI GSIGYSGTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARET</p>	

	<p>AHDVHGMDVWVGQTTVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>SEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFG<u>CGTKVEI</u> K [SEQ ID NO:223]</p>
<p>Иллюстра- тивная нуклеотид ная последова- тельность scFv Ab10</p>	<p>GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCACAGCGTGTACAG CTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTG CTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGACAA CCTGCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGC GGCGGCAGCGGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCCAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGA AGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAG CATCAGCAGCACCGACTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCC GGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCGGCTACAGCGGCACCT ACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACAC CAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCC GACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGACCGCCCACGACGTGC ACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAG C [SEQ ID NO:264] CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCG AGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAG CACCGACTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGTGC CTGGAGTGGATCGGCAGCATCGGCTACAGCGGCACCTACTACAACC CCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGGAGACCGCCCACGACGTGCACGGCATGG ACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGG CGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGG CGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTG AGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCACAGCG TGTACAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCG</p>

	<p>CCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC AGCAGCCTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTA CGACAACCTGCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:265]</p>	
<p>ADI-10154 [Ab11]</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISASGGSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARPRAYYDSSGFKVNYGM DVWGQGT TVTVSS [SEQ ID NO:266]</p> <p>CDR1: SYAMS [SEQ ID NO:304] или FTFSSYAMS [SEQ ID NO:528] (не по Kabat)</p> <p>CDR2: AISASGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO:305]</p> <p>CDR3: PRAYYDSSGFKVNYGMDV [SEQ ID NO:306] или ARPRAYYDSSGFKVNYGMDV [SEQ ID NO:529] (не по нумерации Kabat)</p>	<p>EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRA SQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQASSSPPTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:267]</p> <p>CDR1: RASQSVSSSFLA [SEQ ID NO:307]</p> <p>CDR2: GASSRAT [SEQ ID NO:308]</p> <p>CDR3: QQASSSPPT [SEQ ID NO:309]</p>
<p>scFv Ab11</p>	<p>EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRA SQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY <u>GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSSPPTFC</u> GTKVEIK <u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE</u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK <u>CLEWVSAISASGGSTYYADSVKGRF</u> TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR <u>PRAYYDSSGFKVNYGMD</u> <u>VWGQGT TVTVSS</u> [SEQ ID NO:447]</p> <p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK <u>CLEWV</u> SAISASGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA R <u>PRAYYDSSGFKVNYGMDVWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS</u> <u>GGGGSE</u>EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRA SQSVSSSFLAWYQQKPGQA</p>	

	<p><u>PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQASSS</u> <u>PPTFGCGTKVEIK</u> [SEQ ID NO:448]</p>
<p>Иллюстра- тивная нуклеотид- ная последова- тельность scFv Ab11</p>	<p>GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG CAGCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGG CTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGACA GGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAG CAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGCC AGCAGCAGCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCA AGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCA GCGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAGCCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCC CGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGAGCGCCATCAGCGCCAGCGGCGGC AGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCA GGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAG GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCCAGGGCCTAC TACGACAGCAGCGGCTTCAAGGTGAACTACGGCATGGACGTGTGGG GCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:489] GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGC TACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGAGCGCCATCAGCGCCAGCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGCCAGGGCCTACTACGACAGCAGCGGCTTC AAGGTGAACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGA CCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCG GCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAG CCCCGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGC TGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTTCCTGGCCTGGTACC AGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAG CAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGACAGGTTACGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTT</p>

	CGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGCCAGCAGCAGCCCCCCCACCTTCG GCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:490]	
ADI-10155 [Ab12]	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSGISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGHSSSYDHAFDIWG QGTMVTVSS [SEQ ID NO:268]</p> <p>CDR1: SYAMS [SEQ ID NO:310] или FTFSSYAMS [SEQ ID NO:530] (не по Kabat)</p> <p>CDR2: GISGSGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO:311]</p> <p>CDR3: EGHSSSYDHAFDI [SEQ ID NO:312] или AREGHSSSYDHAFDI [SEQ ID NO:531] (не по Kabat)</p>	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQHSSAPPT GGGTKVEIK [SEQ ID NO:269]</p> <p>CDR1: RASQSVSSDYLA [SEQ ID NO:313]</p> <p>CDR2: GASSRAT [SEQ ID NO:314]</p> <p>CDR3: QQHSSAPPT [SEQ ID NO:315]</p>
scFv Ab12	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIY <u>GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSAPPTFGC</u> GTKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSGISGSGGSTYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGHSSSYDHAFDIWGQ TMVTVSS [SEQ ID NO:449]</p> <p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWV SGISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA REGHSSSYDHAFDIWGQGTMVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u> EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIY <u>GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSAPPTFGC</u> GTKVEIK [SEQ ID NO:450]</p>	
Иллюстрация	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG	

<p>нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab12</p>	<p>CGACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGG CTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGACA GGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAG CAGGCTGGAGCCCAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCAC AGCAGCGCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCCACCAAGGTGGAGATCA AGGGCGGCGGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGC GCGGGCGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAGCCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCC CGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGAGCGGCATCAGCGGCAGCGGCAGCGGC AGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCA GGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAG GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCCACAGC AGCAGCTACTACGACCACGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCAT GGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:491] GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGC TACGCCATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGAGCGGCATCAGCGGCAGCGGCGGCAGCACCTACTACGCCGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCCACAGCAGCAGCTACTACGACCA CGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCC TGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAG CCAGAGCGTGAGCAGCGACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCC GGCCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCA CCGGCATCCCCGACAGGTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT CACCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTACT ACTGCCAGCAGCACAGCAGCGCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACC AAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:492]</p>	
<p>ADI-10157</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTNYNPSLKSRTISVD</p>	<p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL</p>

[Ab13]	<p>TSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARVGGVYSTIETYGMDVWGQGT TVTVSS [SEQ ID NO:270]</p> <p>CDR1: SYYWS [SEQ ID NO:316] или GSISSYYWS [SEQ ID NO:532] (не по Kabat)</p> <p>CDR2: SIYYSGSTNYPNPSLKS [SEQ ID NO:317]</p> <p>CDR3: VGGVYSTIETYGMDV [SEQ ID NO:318] или ARVGGVYSTIETYGMDV [SEQ ID NO:533] (не по Kabat)</p>	<p>TISSLQSEDFAVYYCQQYTVYPPT FGGGTKVEIK [SEQ ID NO:271]</p> <p>CDR1: RASQSVSSNLA [SEQ ID NO:319]</p> <p>CDR2: GASTRAT [SEQ ID NO:320]</p> <p>CDR3: QQYTVYPPT [SEQ ID NO:321]</p>
scFv Ab13	<p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR<u>ASQSVSSNLA</u>WYQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYTVYPPTFG <u>CGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGS</u>QVQLQESGPGLVKPSSETLS LTCTVSGGSIS<u>SYYS</u>WSWIRQPPGK<u>CLEWIGS</u>SIYYSGSTNYPNPSLKSRTVIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGGVYSTIETYGMDVWGQGT TVTVSS [SEQ ID NO:451]</p> <p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIS<u>SYYS</u>WSWIRQPPGK<u>CLEWIGS</u> <u>IYYSGSTNYPNPSLKS</u>RTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARV<u>G</u> <u>VY</u>STIETYGMDVWGQGTTVTVSS<u>GGGGSGGGSGGGSGGGGSEI</u> VMTQSPATLSVSPGERATLSCR<u>ASQSVSSNLA</u>WYQKPGQAPRLLIY<u>GA</u> <u>STRAT</u>GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYTVYPPTFG<u>CGT</u> KVEIK [SEQ ID NO:452]</p>	
Иллюстрация нуклеотидная последовательность scFv Ab13	<p>GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCGTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG CAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTG CTGATCTACGGCGCCAGCACCAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGAGCGAGGACTTCGCCGTGTA C T A C T G C C A G C A G T A C A C C G T GTACCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC</p>	

	<p>GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCCGGCCTGG TGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGGCGG CAGCATCAGCAGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCA ACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACAC CAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCC GACACCGCCGTGTAATACTACTGCGCCAGGGTGGGCGGCGTGTACAGCA CCATCGAGACCTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT GACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:493] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCG AGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAG CTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCAACTACAACCCAG CCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAG TTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGGGTGGGCGGCGTGTACAGCACCATCGAGACCTAC GGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCT GAGCGTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGC CAGAGCGTGAGCAGCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCC AGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCACCAGGGCCACCGG CATCCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAGTTCACC CTGACCATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCGTGTAATACTG CCAGCAGTACACCGTGTACCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAG [SEQ ID NO:494]</p>	
<p>ADI-10158 [Ab14]</p>	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRTVIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARQGIHGLRYFDLWGRGTLV TVSS [SEQ ID NO:272] CDR1: GYYWS [SEQ ID NO:322]</p>	<p>EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQDHNFPYTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:273] CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID</p>

	<p>или GSFSGYYWS [SEQ ID NO:534] (не по Kabat)</p> <p>CDR2: EIDHSGSTNYPNPSLKS [SEQ ID NO:323]</p> <p>CDR3: QGIHGLRYFDL [SEQ ID NO:324] или ARQGIHGLRYFDL [SEQ ID NO:535] (не по нумерации Kabat)</p>	<p>NO:325]</p> <p>CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO:326]</p> <p>CDR3: QQDHNFPYT [SEQ ID NO:327]</p>
scFv Ab14	<p>EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY <u>DASNRAT</u>GIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYYCQQDHNFPYTFG <u>CGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>QVQLQQWGAGLLKPSETL SLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK<u>CLEWIGEIDHSGSTNYPNPSLKS</u>SRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR<u>QGIHGLRYFDL</u>WGRGTLVT VSS [SEQ ID NO:453]</p> <p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK<u>CLEWI</u> <u>GEIDHSGSTNYPNPSLKS</u>SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR <u>QGIHGLRYFDL</u>WGRGTLVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>SEIVM TQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY<u>DASN</u> <u>RAT</u>GIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYYCQQDHNFPYTFG<u>CGTK</u> VEIK [SEQ ID NO:454]</p>	
Иллюстра- тивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab14	<p>GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG CTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTG CTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTIONTACCAGCAGGACCACA ACTTCCCCTACACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCCGGCCTGC TGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGTACGGCGG CAGCTTCAGCGGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCA AGTGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCGACCACAGCGGCAGCACCAA</p>	

	<p>CTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACC AGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCG ACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCAGGGCATCCACGGCCTGAG GTACTIONCGACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:495]</p> <p>CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCCGGCCTGCTGAAGCCCAGCG AGACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGTACGGCGGCAGCTTCAGCGGC TACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGATCGGCGAGATCGACCACAGCGGCAGCACCAACTACAACCCAG CCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAG TTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTA CTACTGCGCCAGGCAGGGCATCCACGGCCTGAGGTACTTCGACCTGT GGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCGGCGGCAG CGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAG CGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCC GGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCA GCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCT GCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGG TTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA GCCTGGAGCCCAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGACCAC AACTTCCCCTACACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:496]</p>	
<p>ADI-10160 [Ab15]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWMANINQDGSEKYYVDSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREANYYGNGDDYW GQGTLLTVSS [SEQ ID NO:274]</p> <p>CDR1: SYWMS [SEQ ID NO:328] или FTFSSYWMS [SEQ ID NO:536] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:329]</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQQYVTPITFG GGTKVEIK [SEQ ID NO:275]</p> <p>CDR1: RASQSISSYLN [SEQ ID NO:331]</p> <p>CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:332]</p> <p>CDR3: QQQYVTPIT [SEQ ID NO:333]</p>

	CDR3: EANYYG ^N VGDDY [SEQ ID NO:330] или AREANYYG ^N VGDDY [SEQ ID NO:537] (не по Kabat)	
scFv Ab15	<p> <u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA</u> <u>ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQQYVTPITFGCG</u> TKVEIK<u>GGGGSGGGSGGGSGGGGSE</u>VQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYWMSWVRQAPGK<u>CLEWVANINQDGSEKYYVDSVKGRF</u> TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE<u>EANYYG^NVGDDY</u>WGQG TLVTVSS [SEQ ID NO:455] </p> <p> EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS<u>CAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEW</u> <u>VANINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY</u> <u>CAREANYYG^NVGDDY</u>WGQGT<u>LVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGG</u> <u>SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY</u> <u>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQQYVTPITFGC</u> GTKVEIK [SEQ ID NO:456] </p>	
Иллюстра- тивная нуклеотид- ная последоват- ельность scFv Ab15	<p> GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCAGTACGT GACCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GCGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGG TGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGA AGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACG GCAACGTGGGCGACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGT GAGCAGC [SEQ ID NO:497] </p>	

	<p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTA TACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACGGCAACGTGGGCGA CGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCG CCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAG CATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC CCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCA GCAGTACGTGACCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAG ATCAAG [SEQ ID NO:498]</p>	
<p>ADI-10161 [Ab16]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWMANINQDGSEKYYVDSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGGDSWYHAFDIWG QGTMTVTVSS [SEQ ID NO:276]</p> <p>CDR1: SYWMS [SEQ ID NO:334] или FTFSSYWMS [SEQ ID NO:538] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: NINQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:335]</p> <p>CDR3: EGGDSWYHAFDI [SEQ ID NO:336] или AREGGDSWYHAFDI [SEQ ID NO:539] (не по Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQKLSLPLT FGGGTKVEIK [SEQ ID NO:277]</p> <p>CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO:337]</p> <p>CDR2: AASNLQS [SEQ ID NO:338]</p> <p>CDR3: QQKLSLPLT [SEQ ID NO:339]</p>

<p>scFv Ab16</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIY <u>AASNLOSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOKLSLPLTFG</u> <u>CGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL</u> RLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEKYYVDSVK <u>GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGDSWYHAFDIWG</u> QGMVTVSS [SEQ ID NO:457]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEW VANINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREGGDSWYHAFDIWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG <u>SDIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLI</u> <u>Y AASNLOSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOKLSLPLTF</u> <u>GCGTKVEIK</u> [SEQ ID NO:458]</p>
<p>Иллюстра- ивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab16</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAAGCTGAG CCTGCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGG TGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGA AGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGGCGGCGACAGCT GGTACCACGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTG AGCAGC [SEQ ID NO:499]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGA</p>

	<p>CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTA TACTGCGCCAGGGAGGGCGGGCAGAGCTGGTACCACGCCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGGCGGCG GCGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGGGCGGGCG GCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGC CAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGC ATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC CCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCC AGCAGGTTACAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA TCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG AAGCTGAGCCTGCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGAT CAAG [SEQ ID NO:500]</p>	
<p>ADI-10163 [Ab17]</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCT VSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKG LEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRT ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDRLDYSYNYGMDVWGQ GTTVTVSS [SEQ ID NO:278]</p> <p>CDR1: SGGYYWS [SEQ ID NO:340] или GSISSGGYYWS [SEQ ID NO:540] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO:341]</p> <p>CDR3: DRLDYSYNYGMDV [SEQ ID NO:342] или ARDRLDYSYNYGMDV [SEQ ID NO:541] (не по Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY GASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQVYSAPFTFG GGTKVEIK [SEQ ID NO:279]</p> <p>CDR1: RASQSISSYLN [SEQ ID NO:343]</p> <p>CDR2: GASSLQS [SEQ ID NO:344]</p> <p>CDR3: QQVYSAPFT [SEQ ID NO:345]</p>
<p>scFv Ab17</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYG <u>ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u>ISSLPEDFATYYC<u>QQVYSAPFTFGC</u> GGTKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>QVQLQESGPGLVKPSQTLST</p>	

	<p>TCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPK<u>CLEWIGSIYYSGSTYYNPSL</u>KSRVT ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD<u>RDL</u>YSYNYGMDVWGQGT TVTVSS [SEQ ID NO:459]</p> <p>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPK<u>CLEW</u> IGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR <u>DRL</u>YSYNYGMDVWGQGTTVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSD</u> IQMTQSPSSLSASVGDRVTIT<u>CRASQ</u>SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGA <u>SSLQSGVPSR</u>FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSAPFTFG<u>CGT</u> KVEIK [SEQ ID NO:460]</p>
<p>Иллюстрат ивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab17</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGGCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTACA GCGCCCCCTTCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCCGGCCTGG TGAAGCCCAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGGCGG CAGCATCAGCAGCGGCGGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCAC CCCGGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCA GCACCTACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGT GGACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACC GCCGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACAGGCTGGACT ACAGCTACAACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT GACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:501]</p> <p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCC AGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAG CGGCGGCTACTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCACCCCGGCAAGTGC CTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCTACTACA ACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAA GAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACAGGCTGGACTACAGCTACAACT</p>

	<p>ACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCACCGTGACCGTGAGCAG CGGCGGCGGGCGGCAGCGGGCGGCGGCAGCGGGCGGCGGGCGGCAG CGGCGGCGGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTACCATCACCTGCAGGGCCA GCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGG CAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCCTGCAGAGC GGCGTGCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA CCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGGTGTACAGCGCCCCCTTCACCTTCGGCTGCGGCACCAA GGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:502]</p>	
<p>ADI-10164 [Ab18]</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCA VSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL EWIGSIYHSGSTNYPNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARLPPWFGFSYFDLWGRGTLV TVSS [SEQ ID NO:280]</p> <p>CDR1: SGYYWG [SEQ ID NO:346] или YSISSGYYWG [SEQ ID NO:542] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: SIYHSGSTNYPNPSLKS [SEQ ID NO:347]</p> <p>CDR3: LPPWFGFSYFDL [SEQ ID NO:348] или ARLPPWFGFSYFDL [SEQ ID NO:543] (не по нумерации Kabat)</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQVDNYPPTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:281]</p> <p>CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO:349]</p> <p>CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO:350]</p> <p>CDR3: QQVDNYPPT [SEQ ID NO:351]</p>
<p>scFv Ab18</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC<u>RASQSVSSYLA</u>WYQQKPGQAPRLLIY<u>D</u> <u>ASNRAT</u>GIPARFSGSGSGTDFTLT<u>ISSLEPEDFAVYYCQQVDNYPPTFC</u> GTKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>QVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGK<u>C</u>LEWIGSIYHSGSTNYPNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR<u>LPPWFGFSYFDL</u>WGRGTLVT VSS [SEQ ID NO:461]</p> <p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGK<u>C</u>LEWI</p>	

	<p><u>GS</u>IYHSGSTN^NY^NPSL^KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARL <u>PP</u>WFGFSYFDLWGRGTLVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>SEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR <u>AT</u>GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC<u>QQVDNYPPTFG</u>CGTKV EIK [SEQ ID NO:462]</p>
<p>Иллюстра- ивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab18</p>	<p>GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG CTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTG CTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGGAGCCCAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGTGGACA ACTACCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCCGGCCTG GTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCT ACAGCATCAGCAGCGGCTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCC CGGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACCACAGCGGCAGC ACCAACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGG ACACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGC CGCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGCTGCCCCCCTGGTTCG GCTTCAGCTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTG AGCAGC [SEQ ID NO:503] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCG AGACCCTGAGCCTGACCTGCGCCGTGAGCGGCTACAGCATCAGCAG CGGCTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGTGCCTG GAGTGGATCGGCAGCATCTACCACAGCGGCAGCACCAACTACAACC CCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAA CCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCC GTGTACTACTGCGCCAGGCTGCCCCCCTGGTTCGGCTTCAGCTACTTC GACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCG GCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCG GCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCT GAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGC GTGAGCAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCC</p>

	<p>CCAGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGGCCACCGGCATCCC CGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCAGCAGCCTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCA GGTGGACAACACCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAG ATCAAG [SEQ ID NO:504]</p>	
<p>ADI-10165 [Ab19]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWWANIKQDGSEKYYVDSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGPGLAYQGHFDY WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:282]</p> <p>CDR1: SYWMS [SEQ ID NO:352] или FTFSSYWMS [SEQ ID NO:544] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:353]</p> <p>CDR3: DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO:354] или ARDVGPGLAYQGHFDY [SEQ ID NO:545] (не по нумерации Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQVYDTPLTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:283]</p> <p>CDR1: RASQSISSYLN [SEQ ID NO:355]</p> <p>CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:356]</p> <p>CDR3: QQVYDTPLT [SEQ ID NO:357]</p>
<p>scFv Ab19</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA <u>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u>ISSLPEDFATYYC<u>QQVYDTPLTFGC</u> GTKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u>EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSS<u>YWMSWVRQAPGKCLEW</u>VANIKQDGSEKYYVDSVKG RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGLAYQGHFDYW GQGLTVTVSS [SEQ ID NO:463]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS<u>YWMSWVRQAPGKCLEW</u> VANIKQDGSEKYYVDSVKG<u>RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY</u> CARDVGPGLAYQGHFDYWGQGLTVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGG</u> <u>GG</u>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL LIYA<u>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u>ISSLPEDFATYYC<u>QQVYDTPLT</u></p>	

	FGCGTKVEIK [SEQ ID NO:464]
Иллюстрация нуклеотидной последовательности scFv Ab19	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCAGCAG CTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTACGA CACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGG TGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCAGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGA AGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCA TCGCCTACCAGGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTG ACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:505]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAAGCAGGACGGCAGCGAGAAGTACTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTIONGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCATCGCCTACCAGGGC CACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCT GAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGC CAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGG CGTGCCCAGCAGGTTACAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTACTG CCAGCAGGTGTACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG</p>

	TGGAGATCAAG [SEQ ID NO:506]	
ADI-10167 [Ab20]	<p>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARETAHDVHGMDVWGQGT VTVSS [SEQ ID NO:284]</p> <p>CDR1: SSSYYWG [SEQ ID NO:358] или GSISSSSYWG [SEQ ID NO:546] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO:359]</p> <p>CDR3: ETAHDVHGMDV [SEQ ID NO:360] или ARETAHDVHGMDV [SEQ ID NO:547] (не по нумерации Kabat)</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFG GGTKVEIK [SEQ ID NO:285]</p> <p>CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO:361]</p> <p>CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO:362]</p> <p>CDR3: QQYDNLPT [SEQ ID NO:363]</p>
scFv Ab20	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC<u>RASQSVSSYLA</u>WYQQKPGQAPRLLIY<u>D</u> <u>ASN</u>RATGIPARFSGSGSGTDFTLT<u>ISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGCG</u> TKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLT CTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGK<u>C</u>LEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGT<u>TVT</u> VSS [SEQ ID NO:465]</p> <p>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGK<u>C</u>LEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARE TAHDVHGMDVWGQGT<u>TVT</u>VSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVL</u> TQSPATLSLSPGERATLSC<u>RASQSVSSYLA</u>WYQQKPGQAPRLLIY<u>DASN</u> <u>RAT</u>GIPARFSGSGSGTDFTLT<u>ISSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGCGTKV</u> EIK [SEQ ID NO:466]</p>	
Иллюстрация нуклеотид	<p>GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG CTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCCGCCAGGCCCCCAGGCTG</p>	

<p>ная последоват ельность scFv Ab20</p>	<p>CTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGACAA CCTGCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCGGC GGCGGCAGCGGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCCAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGA AGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAG CATCAGCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCC GGCAAGTGCCTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCA CCTACTACAACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGA CACCAGCAAGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCC GCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGACCGCCCACGACG TGCACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAG CAGC [SEQ ID NO:507] CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCCAGCG AGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCAGCATCAGCAG CAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCAGGCAGCCCCCGGCAAGTGC CTGGAGTGGATCGGCAGCATCTACTACAGCGGCAGCACCTACTACA ACCCAGCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAA GAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGACCGCCCACGACGTGCACGGCA TGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGG CGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGG CGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGC CTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGA GCGTGAGCAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGC CCCCAGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGCATC CCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAG CAGTACGACAACCTGCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGA TCAAG [SEQ ID NO:508]</p>		
<p>ADI-10168 [Ab21]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="379 1854 906 2072"> <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL EWMGSIPIFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTA</p> </td> <td data-bbox="906 1854 1437 2072"> <p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQSSNHPSTFG</p> </td> </tr> </table>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL EWMGSIPIFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTA</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQSSNHPSTFG</p>
<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQGL EWMGSIPIFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTA</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQSSNHPSTFG</p>		

	<p>VYYCAREVGYGWYTKIAFDIWG QGTMTVSS [SEQ ID NO:286]</p> <p>CDR1: SYAIS [SEQ ID NO:364] или GTFSSY AIS [SEQ ID NO:548] (не по Kabat)</p> <p>CDR2: SIIPIFGTANYA QKFQG [SEQ ID NO:365]</p> <p>CDR3: EVGYGWYTKIAFDI [SEQ ID NO:366] или AREVGYGWYTKIAFDI [SEQ ID NO:549] (не по Kabat)</p>	<p>GGTKVEIK [SEQ ID NO:287]</p> <p>CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO:367]</p> <p>CDR2: DASKRAT [SEQ ID NO:368]</p> <p>CDR3: QQSSNHPST [SEQ ID NO:369]</p>
scFv Ab21	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYD <u>ASKRAT</u>GIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYYC<u>QQSSNHPST</u>FGCG TKVEIK<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQCLEWMGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREVGYGWYTKIAFDIWGQGTMT VTVSS [SEQ ID NO:467]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQCLEW MGSIIPIFGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA REVGYGWYTKIAFDIWGQGTMTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u> <u>SEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA</u>WYQQKPGQAPRLLIY <u>DASKRAT</u>GIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYYC<u>QQSSNHPST</u>FGC GTKVEIK [SEQ ID NO:468]</p>	
Иллюстра тивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab21	<p>GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG CTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTG CTGATCTACGACGCCAGCAAGAGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTA C TACTGCCAGCAGAGCAGC AACCACCCCAGCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGG GCGGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGCGGCAGCGGCGGCAGCGG</p>	

	<p>GCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGT GAAGAAGCCCAGCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGC GGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCG GCCAGTGCCTGGAGTGGATGGGCAGCATCATCCCCATCTTCGGCACC GCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCG ACGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAG CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGTGGGCTACGGC TGGTACACCAAGATCGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGT GACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:509]</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCAGGCA GCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAG CTACGCCATCAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAG TGGATGGGCAGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAACTACGCCA GAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACGAGAGCACCAGC ACCGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTIONACTGCGCCAGGGAGGTGGGCTACGGCTGGTACACCAAGAT CGCCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCACCC TGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAG CCAGAGCGTGAGCAGCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCAGG CAGGCCCCAGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAAGAGGGGCCACCG GCATCCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCAGCAGCCTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACT GCCAGCAGAGCAGCAACCACCCCAGCACCTTCGGCTGCGGCACCAA GGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:510]</p>	
<p>ADI-10173 [Ab22]</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYMHWRQAPGQG LEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAREAADGFVGERYFDL WGRGTLVTVSS [SEQ ID NO:288]</p> <p>CDR1: SYMH [SEQ ID NO:370] или YTFTSYMH [SEQ ID</p>	<p>DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS QSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LGVPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:289]</p> <p>CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD</p>

	NO:550] (не по нумерации Kabat) CDR2: IINPSGGSTTYAQKFQG [SEQ ID NO:371] CDR3: EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:372] или AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:551] (не по нумерации Kabat)	[SEQ ID NO:373] CDR2: LGSNRAS [SEQ ID NO:374] CDR3: MQALGVPLT [SEQ ID NO:375]
scFv Ab22	<p> <u>DIVMTQSPLSLPVT</u><u>PGEPASISCRSSQSL</u><u>HSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ</u> <u>LLIYL</u><u>LGSNRASGVPDR</u><u>FSGSGSGTDF</u><u>TLKISRVEAEDVGVYYCMQALGV</u> <u>PLTFG</u><u>CGTKVEIK</u><u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u><u>QVQLVQSGAEVKK</u> <u>PGASVKV</u><u>SCKASGYTFTS</u><u>YYMH</u><u>WVRQAPGQ</u><u>CLEWMGI</u><u>IINPSGGSTTYA</u> <u>QKFQGR</u><u>VTMTRDTSTSTV</u><u>MELSSL</u><u>RSEDTAVYYCARE</u><u>AADGFVGERY</u> <u>FDLWGR</u><u>GTLVTVSS</u> [SEQ ID NO:469] </p> <p> <u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKV</u><u>SCKASGYTFTS</u><u>YYMH</u><u>WVRQAPGQ</u><u>CLE</u> <u>WMGI</u><u>IINPSGGSTTYA</u><u>QKFQGR</u><u>VTMTRDTSTSTV</u><u>MELSSL</u><u>RSEDTAVY</u> <u>YCARE</u><u>AADGFVGERYFDLWGR</u><u>GTLVTVSS</u><u>GGGGSGGGGSGGGGSGG</u> <u>GGSDIVMTQSPLSLPVT</u><u>PGEPASISCRSSQSL</u><u>HSNGYNYLDWYLQKPG</u> <u>QSPQLLIYL</u><u>LGSNRASGVPDR</u><u>FSGSGSGTDF</u><u>TLKISRVEAEDVGVYYCMQ</u> <u>ALGVPLTFG</u><u>CGTKVEIK</u> [SEQ ID NO:470] </p>	
Иллюстрация нуклеотидная последовательность scFv Ab22	<p> GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCCGG CGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCTGCAC AGCAACGGCTACAACCTGACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCC AGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGGCCAGCGG CGTGCCCGACAGGTTCAAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACT GCATGCAGGCCCTGGGCGTGCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGA GCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTG CAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTACATGCACTGGGTGA GGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCAACC CAGCGGCGGCAGCACCACTACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTG </p>	

	<p>ACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGA GGCCGCCGACGGCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGC AGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:511]</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCG CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAG CTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGTGCCTGGAGT GGATGGGCATCATCAACCCAGCGGCGGCAGCACCACTACGCCCA GAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGC ACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGACTACTGCGCCAGGGAGGCCCGCCGACGGCTTCGTGGGCGAGAG GTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCC TGCCCGTGACCCCGGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAG CCAGAGCCTGCTGCACAGCAACGGCTACAACCTACCTGGACTGGTACC TGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAG CAACAGGGCCAGCGGCGTGCCTGACAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACG TGGGCGTGTACTACTGCATGCAGGCCCTGGGCGTGCCCCTGACCTTC GGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:512]</p>	
<p>ADI-11802 [Ab23]</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSGYMHVWRQAPGQG LEWMGMINPYGGSTRYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCAREAADGFVGERYFD LWGRGTLTVSS [SEQ ID NO:290]</p> <p>CDR1: GYYMH [SEQ ID NO:376] или YTFSGYMH [SEQ ID NO:552] (не по Kabat)</p> <p>CDR2: MINPYGGSTRYAQKFQG [SEQ ID NO:377]</p>	<p>DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSS QSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQD VALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:291]</p> <p>CDR1: RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO:379]</p> <p>CDR2: LGSNRAS [SEQ ID NO:380]</p> <p>CDR3: MQDVALPIT [SEQ ID NO:381]</p>

	<p>CDR3: EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:378] или AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:553] (не по нумерации Kabat)</p>	
scFv Ab23	<p>DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVAL PITFGCGTKVEIKGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKASGYTFSGYMHWVRQAPGQCLEWMGMINPYGGSTRY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREAAADGFVGER YFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO:471]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSGYMHWVRQAPGQCLE WMGMINPYGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAV YYCAREAAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGG GGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQK GQSPQLLIYLLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCM QDVALPITFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:472]</p>	
Иллюстрация нуклеотидная последовательность scFv Ab23	<p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCCTGCCCGTGACCCCGG CGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTAC AGCAACGGCTACAACTACCTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGCC AGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAGCAACAGGGCCAGCGG CGTGCCCGACAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGAAGATCAGCAGGGTGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACT GCATGCAGGACGTGGCCCTGCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAG GTGGAGATCAAGGGCGGCCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGCAGCGGC GGCGGCAGCGGCCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGA GCGGCCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCAGCGTGAAGGTGAGCTG CAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCGGCTACTACATGCACTGGGTGA GGCAGGCCCGCCAGTGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCAACCC CTACGGCGGCAGCACCAGGTACGCCAGAAAGTTCCAGGGCAGGGTG ACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGCACCCGTGTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGA GGCCGCGACGGCTTCGTGGGCGAGAGGTACTTCGACCTGTGGGGC AGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:513]</p>	

	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCG CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCGG CTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGTGCCTGGAGT GGATGGGCATGATCAACCCCTACGGCGGCAGCACCAGGTACGCCCA GAAGTTCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGC ACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTA TACTGCGCCAGGGAGGCCCGCCGACGGCTTCGTGGGCGAGAG GTACTTCGACCTGTGGGGCAGGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGC GGCGGCGGCGGCAGCGACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCC TGCCCGTGACCCCGGCGAGCCCGCCAGCATCAGCTGCAGGAGCAG CCAGAGCCTGCTGTACAGCAACGGCTACA ACTACCTGGACTGGTACC TGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCAGCTGCTGATCTACCTGGGCAG CAACAGGGCCAGCGGCGTGCCCGACAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAGGCCGAGGACG TGGGCGTGTACTACTGCATGCAGGACGTGGCCCTGCCCATCACCTTC GGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:514]</p>	
<p>ADI-11812 [Ab24]</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFEIIYMHVVRQAPGQG LEWMGIINPSSGSTVYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARGAGYDDEDMDVWG KGT TVTVSS [SEQ ID NO:292]</p> <p>CDR1: IYYMH [SEQ ID NO:382] или YTFEIIYMH [SEQ ID NO:554] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: IINPSSGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO:383]</p> <p>CDR3: GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:384] или ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:555] (не по Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICR ASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLT FGGGTKVEIK [SEQ ID NO:293]</p> <p>CDR1: RASQGIDSWLA [SEQ ID NO:385]</p> <p>CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:386]</p> <p>CDR3: QQAHSYPLT [SEQ ID NO:387]</p>
<p>scFv Ab24</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY</p>	

	<p><u>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG</u> <u>CGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV</u> KVSCKASGYTFEIIYMHVWRQAPGQCLEWMGIINPSSGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGK GTTVTVSS [SEQ ID NO:473]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEIIYMHVWRQAPGQCLEW MGIINPSSGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARGAGYDDEDMDVWGKTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY <u>AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFG</u> <u>CGTKVEIK</u> [SEQ ID NO:474]</p>
<p>Иллюстрация нуклеотидная последовательность scFv Ab24</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCGACAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCACAG CTACCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGA AGAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTA CACCTTCGAGATCTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCC AGTGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCAACCCAGCAGCGGCAGCAC CGTGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGAC ACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCG AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACGACGA CGAGGACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCCCGTGACCGTGAGC AGC [SEQ ID NO:515]</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCG CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCGAGAT CTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGT GGATGGGCATCATCAACCCAGCAGCGGCAGCACCGTGTACGCCA GAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGC</p>

	<p>ACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGGCGCCGGCTACGACGACGAGGACATGGA CGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGGCGGCGGC GGCAGCGGGCGGGCGGCAGCGGGCGGGCGGGCAGCGGGCGGGCGGC GGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCA GCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCAT CGACAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGGCGTGCCCA GCAGGTTCAAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT CAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGG CCCACAGCTACCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATC AAG [SEQ ID NO:516]</p>	
<p>ADI-11825 [Ab25]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGGYWMSWVRQAPGKGL EWWANINQDGSEEYYVDSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREANYYGNGVDDYW GQGLTVTVSS [SEQ ID NO:294]</p> <p>CDR1: GYWMS [SEQ ID NO:388] или FTFGGYWMS [SEQ ID NO:556] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: NINQDGSEEYYVDSVKG [SEQ ID NO:389]</p> <p>CDR3: EANYYGNGVDDY [SEQ ID NO:390] или AREANYYGNGVDDY [SEQ ID NO:557] (не по Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQAFHVPITF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:295]</p> <p>CDR1: RASQSIYNYLN [SEQ ID NO:391]</p> <p>CDR2: AASNLHS [SEQ ID NO:392]</p> <p>CDR3: QQAFHVPIT [SEQ ID NO:393]</p>
<p>scFv Ab25</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIY <u>AASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAFHVPITFGC</u> <u>GTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR</u> <u>LSCAASGFTFGGYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEEYYVDSVKG</u> <u>RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREANYYGNGVDDYWGQ</u></p>	

	<p>GTLVTVSS [SEQ ID NO:475]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYWMSWVRQAPGKCLEW VANINQDGSEEYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREANYYGNGVDDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIYNYLNWYQQKPKAPKLLIY AASNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAQAFHVPITFGC GTKVEIK [SEQ ID NO:476]</p>
<p>Иллюстра- ивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab25</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTACAA CTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCACAGCGGCGTGCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCTTCCA CGTGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGC GGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGG TGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTT CACCTTCGGCGGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGG AGTACTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACG GCAACGTGGGCGACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGT GAGCAGC [SEQ ID NO:517]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGGCGGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGAGTACTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTAATACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACGGCAACGTGGGCGA CGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGC GGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC</p>

	<p>GGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCG CCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAG CATCTACAACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC CCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCACAGCGGCGTGCC CAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCA GGCCTTCCACGTGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGA TCAAG [SEQ ID NO:518]</p>	
<p>ADI-11826 [Ab26]</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFPGYWMSWVRQAPGKGL EWVANINQDGSEVYYVDSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREANYYGNGVDDYW GQGLTVTVSS [SEQ ID NO:296]</p> <p>CDR1: GYWMS [SEQ ID NO:394] или FTFPGYWMS [SEQ ID NO:558] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO:395]</p> <p>CDR3: EANYYGNGVDDY [SEQ ID NO:396] или AREANYYGNGVDDY [SEQ ID NO:559] (не по Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQAFHVPITFG GGTKVEIK [SEQ ID NO:297]</p> <p>CDR1: RASQSIYNYLN [SEQ ID NO:397]</p> <p>CDR2: AASSTQS [SEQ ID NO:398]</p> <p>CDR3: QQAFHVPIT [SEQ ID NO:399]</p>
<p>scFv Ab26</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC<u>RASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIY</u> <u>AASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u><u>ISSLPEDFATYYCQQAFHVPITFGC</u> <u>GTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE</u>EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFP<u>GYWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEVYYVDSVKG</u> RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE<u>ANYYGNGVDDYWGQ</u> GTLTVTVSS [SEQ ID NO:477]</p> <p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP<u>GYWMSWVRQAPGKCLEW</u> VANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREANYYGNGVDDYWGQGLTVTVSS<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGG</u></p>	

	<p><u>SDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIYNYLNWYQQKPGKAPKLLIY</u> <u>AASSTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAQAFHVPITFGC</u> GTKVEIK [SEQ ID NO:478]</p>
<p>Иллюстрация нуклеотидной последовательности scFv Ab26</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCTACAA CTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAGCACCCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCTTCC ACGTGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTG GTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCT TCACCTTCCCCGGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGG TGTA CTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACG GCAACGTGGGCGACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGT GAGCAGC [SEQ ID NO:519] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCCCCGGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGTA CTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTA CTACTGCGCCAGGGAGGCCAACTACTACGGCAACGTGGGCGA CGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGC GGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCG CCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGAG CATCTACA ACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC CCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCACCCAGAGCGGCGTGC CCAGCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAC</p>

	CATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGC AGGCCTTCCACGTGCCCATCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAG ATCAAG [SEQ ID NO:520]	
ADI-11828 [Ab27]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGL EWWANINQDGSEVYYVDSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARDVGPGLAYQGHFDY WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:298] CDR1: SYWMS [SEQ ID NO:400] или FTFSSYWMS [SEQ ID NO:560] (не по нумерации Kabat) CDR2: NINQDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO:401] CDR3: DVGPGIAYQGHFDY [SEQ ID NO:402] или ARDVGPGLAYQGHFDY [SEQ ID NO:561] (не по нумерации Kabat)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQSIYYLNLNWYQQKPKAPKLLIY AASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQVYDTPLTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:299] CDR1: RASQSIYYLNL [SEQ ID NO:403] CDR2: AASSRQS [SEQ ID NO:404] CDR3: QQVYDTPLT [SEQ ID NO:405]
scFv Ab27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYLNLNWYQQKPKAPKLLIY <u>AASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u> ISSLPEDFATYYCQQVYDTPLTFG <u>CGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL</u> RLSCAASGFTFSS <u>YWMSWVRQAPGKCLEWVANINQDGSEVYYVDSVK</u> <u>GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGLAYQGHFDY</u> WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:479] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS <u>YWMSWVRQAPGKCLEW</u> <u>VANINQDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY</u> <u>CARDVGPGLAYQGHFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG</u> <u>GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYLNLNWYQQKPKAPK</u> <u>LIYAASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT</u> ISSLPEDFATYYCQQVYDTPLT FG <u>CGTKVEIK</u> [SEQ ID NO:480]	
Иллюстрат	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGG	

<p>ивная нуклеотид ная последоват ельность scFv Ab27</p>	<p>GCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGGCCAGCCAGAGCATCTACTA CTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCGCCAGCAGCAGGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGGT TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGTACG ACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGCTG GTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCT TCACCTTCAGCAGCTACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGC AAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGG TGTA CTACGTGGACAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGA CAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCC GAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCA TCGCCTACCAGGGCCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTG ACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:521] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGCTGGTGCAGCCCGGCG GCAGCCTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGC TACTGGATGAGCTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCAAGTGCCTGGAGT GGGTGGCCAACATCAACCAGGACGGCAGCGAGGTGTACTACGTGGA CAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC AGCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCG TGTA CTACTGCGCCAGGGACGTGGGCCCCGGCATCGCCTACCAGGGC CACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCT GAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGC CAGAGCATCTACTACTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGCAGGCAGAGCGG CGTGCCCAGCAGGTTACAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTG CCAGCAGGTGTACGACACCCCCCTGACCTTCGGCTGCGGCACCAAGG TGGAGATCAAG [SEQ ID NO:522]</p>	
<p>ADI-11839</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFSNYYMHWVRQAPGQG</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCE ASKGISSWLAWYQQKPGKAPKLLI</p>

[Ab28]	<p>LEWMGWINPFSGGTRYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARDVGSSAYYYMDV WGKGTTVTVSS [SEQ ID NO:300]</p> <p>CDR1: NYMH [SEQ ID NO:406] или YTFSNYMH [SEQ ID NO:562] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: WINPFSGGTRYAQKFQG [SEQ ID NO:407]</p> <p>CDR3: DVGSSAYYYMDV [SEQ ID NO:408] или ARDVGSSAYYYMDV [SEQ ID NO:563] (не по Kabat)</p>	<p>YAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQAFLFPPT FGGGTKVEIK [SEQ ID NO:301]</p> <p>CDR1: EASKGISSWLA [SEQ ID NO:409]</p> <p>CDR2: AASDLQS [SEQ ID NO:410]</p> <p>CDR3: QQAFLFPPT [SEQ ID NO:411]</p>
scFv Ab28	<p><u>DIQMTQSPSSVSASVGD</u><u>RVTITCE</u><u>AASKGISSWLA</u><u>WYQQKPGKAPKLLIY</u> <u>AASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFLFPPTFGC</u> <u>GTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVK</u> <u>V</u><u>SCKASGYTFSN</u><u>YMH</u><u>WVRQAPGQC</u><u>LEWMGWINPFSGGTRYAQKFQ</u> <u>GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE</u><u>DTAVYYCARDVGSSAYYYMDV</u><u>WG</u> <u>KGT</u><u>TVTVSS</u> [SEQ ID NO:481]</p> <p><u>QVQLVQSGAEVKKPGASVK</u><u>V</u><u>SCKASGYTFSN</u><u>YMH</u><u>WVRQAPGQC</u><u>LE</u> <u>WMGWINPFSGGTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE</u><u>DTAV</u> <u>YYCARDVGSSAYYYMDV</u><u>WGKGT</u><u>TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG</u> <u>GGSDIQMTQSPSSVSASVGD</u><u>RVTITCE</u><u>AASKGISSWLA</u><u>WYQQKPGKAPK</u> <u>LLIYAASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFLFPPT</u> <u>FGCGTKVEIK</u> [SEQ ID NO:482]</p>	
Иллюстрация нуклеотидная последовательность	<p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGCCAGCGTGG GCGACAGGGTGACCATCACCTGCGAGGCCAGCAAGGGCATCAGCAG CTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTG CTGATCTACGCCAGCGACCTGCAGAGCGGCGTGCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGCCTTCT</p>	

scFv Ab28	<p>GTTCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGGCG GCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCG GCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAA GAAGCCCGGCGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTAC ACCTTCAGCAACTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCA GTGCCTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCTTCAGCGGCGGCACC AGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACA CCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGA GGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCAGCAGCGCC TACTACTACATGGACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGA GCAGC [SEQ ID NO:523]</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCG CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCAGCAA CTACTACATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGTGCCTGGAGT GGATGGGCTGGATCAACCCCTTCAGCGGCGGCACCAGGTACGCCCA GAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACCAGGGACACCAGCACCAGC ACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGCGCCAGGGACGTGGGCAGCAGCGCCTACTACTACATG GACGTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCGGCGGCG GCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCG GCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCGTGAGCGC CAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGCGAGGCCAGCAAGGGC ATCAGCAGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC CCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCGACCTGCAGAGCGGCGTGCCC AGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA TCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG GCCTTCTGTTCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGAT CAAG [SEQ ID NO:524]</p>	
ADI-10152 [Ab29]	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL EWMGSIYPGDS DTRYSPSFQGV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTA MYYCARELAYGDYKGGVDYWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO:302]</p>	<p>EIVLTQSPGTL SLS PGERATL SCRA SQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSGSGSFTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQQLDSPPTF GGGTKVEIK [SEQ ID NO:303]</p> <p>CDR1: RASQSVSSSFLA [SEQ ID</p>

	<p>CDR1: SYWIG [SEQ ID NO:412] или YSFTSYWIG [SEQ ID NO:564] (не по нумерации Kabat)</p> <p>CDR2: SIYPGDS DTRYSPSFQG [SEQ ID NO:413]</p> <p>CDR3: ELAYGDYKGGVDY [SEQ ID NO:414] или ARELAYGDYKGGVDY [SEQ ID NO:565] (не по Kabat)</p>	<p>NO:415]</p> <p>CDR2: GASSRAT [SEQ ID NO:416]</p> <p>CDR3: QLDSPPT [SEQ ID NO:417]</p>
scFv Ab29	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY <u>GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLDSPPTFGC</u> GTKVEIK<u>GGGGSGGGSGGGSGGGGSE</u>EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK<u>CLEWMGSIYPGDS DTRYSPSFQGQV</u> TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARELAYGDYKGGVDYWGQG TLVTVSS [SEQ ID NO:483]</p> <p>EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK<u>CLEW</u> MGSIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYC ARELAYGDYKGGVDYWGQGTTLVTVSS<u>GGGGSGGGSGGGSGGGG</u> <u>SEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIY</u> <u>GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQLDSPPTFGC</u> GTKVEIK [SEQ ID NO:484]</p>	
Иллюстрация нуклеотидная последовательность scFv Ab29	<p>GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCCTGAGCCTGAGCCCCG GCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAG CAGCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGG CTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACCGGCATCCCCGACA GGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAG CAGGCTGGAGCCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTGG ACAGCCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAAGGTGGAGATCAA GGGCGGCGGCAGCGGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG CGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG GTGAAGAAGCCCGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCG GCTACAGCTTCACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGAGGCAGATGCCC</p>	

	<p>GGCAAGTGCCTGGAGTGGATGGGCAGCATCTACCCCGGCGACAGCG ACACCAGGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGC CGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAG GCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGGGAGCTGGCCTACG GCGACTACAAGGGCGGGCGTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGT GACCGTGAGCAGC [SEQ ID NO:525]</p> <p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCG AGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAG CTACTGGATCGGCTGGGTGAGGCAGATGCCCGGCAAGTGCCTGGAG TGGATGGGCAGCATCTACCCCGGCGACAGCGACACCAGGTACAGCC CCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAG CACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCC ATGTACTACTGCGCCAGGGAGCTGGCCTACGGCGACTACAAGGGCG GCGTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGGCGGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGGCACCCCTG AGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCC AGAGCGTGAGCAGCAGCTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGG CCAGGCCCCCAGGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAGCAGGGCCACC GGCATCCCCGACAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA CCCTGACCATCAGCAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTAC TGCCAGCAGCTGGACAGCCCCCCCCCACCTTCGGCTGCGGCACCAA GGTGGAGATCAAG [SEQ ID NO:526]</p>	
<p>Клон 280- 31-01 (мутация) WO201204 5752</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSDYAISWVRQAPGQGL EWMGRIIPILGVADYAQKFQGRV TITADKSTRTAYMELSSLRSEDTA VYYCARNWADAFDIWGQGMV TVSS [SEQ ID NO:418]</p> <p>CDR1: DYAIS [SEQ ID NO:422]</p> <p>CDR2: RIIPILGVADYAQKFQG [SEQ ID NO:423]</p> <p>CDR3: NWADAFDI [SEQ ID</p>	<p>DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRA SQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIY DASSLESVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQFDSSITFGQ GTKLEIK [SEQ ID NO:419]</p> <p>CDR1: RASQGISSVLA [SEQ ID NO:425]</p> <p>CDR2: DASSLES [SEQ ID NO:426]</p> <p>CDR3: QQFDSSIT [SEQ ID NO:427]</p>

	NO:424]	
scFv клона 280-31-01 (мутация) WO201204 5752	<p>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYD ASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGCGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSDYAISWVRQAPGQCLEWMGRIPILGVADYAQKFQGRVTI TADKSTRTAYMELSSLRSEDТАVYYCARNWADAFDIWGQGTMTVTVSS [SEQ ID NO:485]</p> <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQCLEW MGRIPILGVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDТАVYYC ARNWADAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQL TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSL ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGCGTKLEIK [SEQ ID NO:486]</p>	
линтузума б	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDYNMHWRQAPGQ GLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKS KATITADESTNTAYMELSSLRSED ТАVYYCARGRPAMDYWGQGT LTVTVSS [SEQ ID NO:420]</p> <p>CDR1: DYNMH [SEQ ID NO:428]</p> <p>CDR2: YIYPYNGGTGYNQKFKS [SEQ ID NO:429]</p> <p>CDR3: GRPAMDY [SEQ ID NO:430]</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SESVDNYGISFMNWFQQKPGKAP KLLIYAASNQGSVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKE VPWTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO:421]</p> <p>CDR1: RASESVDNYGISFMN [SEQ ID NO:431]</p> <p>CDR2: AASNQGS [SEQ ID NO:432]</p> <p>CDR3: QQSKEVPWT [SEQ ID NO:433]</p>
scFv линтузума ба	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPK LLIYAASNQGSVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKEVP WTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWRQAPGQCLEWIGYIYPYNGGTGYN QKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGRPAMDYWGQ GTLTVTVSS [SEQ ID NO:487]</p>	

<p> <u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV</u><u>SCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQCLE</u> <u>WIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYY</u> <u>CARGRPAMDYWGQGLTVTVSS</u><u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM</u> <u>TQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYA</u> <u>ASNQGS</u><u>GVPSRFS</u><u>SGSGSGTDF</u><u>TLTISSLQPD</u><u>DFATYYCQ</u><u>QSKEVPWTFGC</u> <u>GTKVEIK</u> [SEQ ID NO:488] </p>
--

Антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и/или CD33 яванского макака/макака-резуса

[140] В одном аспекте в изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и/или CD33 яванского макака/макака-резуса.

[141] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYDYDSSGYFVYYGMDVWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:1]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYGMS [SEQ ID NO:21] в качестве первой определяющей комплементарность области 1 («CDR1»), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:22] в качестве второй CDR («CDR2») и AREGGPYDYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:23] в качестве третьей CDR («CDR3») SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SYGMS [SEQ ID NO:434] в качестве первой определяющей комплементарность области 1 («CDR1»), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:22] в качестве второй CDR («CDR2») и EGGPYDYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:435] в качестве третьей CDR («CDR3») SEQ ID NO:1. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYESFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:2]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:24] в качестве CDR1, DASSLES [SEQ ID NO:25] в качестве CDR2 и QQYESFPT [SEQ ID NO:26] в качестве CDR3 SEQ ID NO:2.

[142] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE KYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGMV TVSS [SEQ ID NO:3]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYWMS [SEQ ID NO:27] в качестве CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:28] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:29] в качестве CDR3 SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SYWMS [SEQ ID NO:181] в качестве CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:28] в качестве CDR2 и PLNAGELDV [SEQ ID NO:436] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 3. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:4]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:30] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID NO:31] в качестве CDR2 и QQLESYPLT [SEQ ID NO:32] в качестве CDR3 SEQ ID NO:4.

[143] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKGLEWVSAIVGSGEST YFADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYDSSGYFVYYGM DVWGQGTFTVSS [SEQ ID NO:5]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSKYTMS [SEQ ID NO:33] в качестве CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO:34] в качестве CDR2 и AREGGPYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:35] в качестве CDR3 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности KYTMS [SEQ ID NO:183] в качестве CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:34] в качестве CDR2 и EGGPYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:184] в качестве CDR3 SEQ ID NO:5. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта,

способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:6]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:36] в качестве CDR1, KASSLES [SEQ ID NO: 37] или KASSLE [SEQ ID NO:185] в качестве CDR2 и QQLESYPLT [SEQ ID NO:38] в качестве CDR3 SEQ ID NO:6.

[144] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFSYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPSWG STSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAREAAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO:7]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности YTFSDYYMH [SEQ ID NO:39] в качестве CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO:40] в качестве CDR2 и AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:41] в качестве CDR3 SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности DYYMH [SEQ ID NO:437] в качестве CDR1, AIVGSGESTYFADSVKG [SEQ ID NO:34] в качестве CDR2 и EAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:438] в качестве CDR3 SEQ ID NO:7. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:8]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8, который включает аминокислотные последовательности RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO:42] в качестве CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO:43] в качестве CDR2 и MQDVALPIT [SEQ ID NO:44] в качестве CDR3 SEQ ID NO:8.

[145] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQDGSE KSYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMTV TVSS [SEQ ID NO:9]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:9. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFGSYWMS [SEQ ID NO:45] в качестве CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO:46] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:47] в качестве CDR3 SEQ ID NO:9. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SYWMS [SEQ ID NO:181] в качестве CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO:46] в качестве CDR2 и RPLNAGELDV [SEQ ID NO:182] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 9. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:10]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:48] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID NO:49] в качестве CDR2 и QSQSYPPIT [SEQ ID NO:50] в качестве CDR3 SEQ ID NO:10.

[146] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKRDGSEK GYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGMVT VSS [SEQ ID NO:11]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFPSYWMS [SEQ ID NO:51] в качестве CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO:52] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:53] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SYWMS [SEQ ID NO:181] в качестве CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO:52] в качестве CDR2 и PLNAGELDV [SEQ ID NO:439] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 11. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11 может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:12]. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:54] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID NO:55] в качестве CDR2 и QQSQSYPPIT [SEQ ID NO:56] в качестве CDR3 SEQ ID NO:12.

[147] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает варибельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKG TTVTSS [SEQ ID NO:13]. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:13. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности YTFGTYYMH [SEQ ID NO:57] в качестве CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO:58] в качестве CDR2 и ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:59] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности TYYMH [SEQ ID NO:440] в качестве CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO:52] в качестве CDR2 и GAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:441] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 13. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, объединен с варибельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13 может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:14]. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14, который включает аминокислотные последовательности RASQGIDSWLA [SEQ ID NO:60] в качестве CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO:61] в качестве CDR2 и QQAHSYPLT [SEQ ID NO:62] в качестве CDR3 SEQ ID NO:14.

[148] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает варибельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSSSEGIY YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMD VWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:15]. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYAMS [SEQ ID NO:63] в качестве CDR1, SSSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO:64] в качестве CDR2 и AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:65] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SYAMS [SEQ ID NO:442] в качестве CDR1, SSSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO:64] в качестве CDR2 и EGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:443] в качестве CDR3 SEQ ID NO:15. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, объединен с варибельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, варибельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPS RFGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:16]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, который включает аминокислотные последовательности RASNSISSWLA [SEQ ID NO:66] в качестве CDR1, EASSTKS [SEQ ID NO:67] в качестве CDR2 и QQYDDLPT [SEQ ID NO:68] в качестве CDR3 SEQ ID NO:16.

[149] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGLIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:17]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYWMS [SEQ ID NO:69] в качестве CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO:70] в качестве CDR2 и ARDVGPGLIAYQGHFDY [SEQ ID NO:71] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SYWMS [SEQ ID NO:181] в качестве CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO:70] в качестве CDR2 и DVGPGLIAYQGHFDY [SEQ ID NO:444] в качестве CDR3 SEQ ID NO:17. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:18]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, который включает аминокислотные последовательности RASQVIYSYLN [SEQ ID NO:72] в качестве CDR1, AASSLKS [SEQ ID NO:73] в качестве CDR2 и QQVYDTPLT [SEQ ID NO:74] в качестве CDR3 SEQ ID NO:18.

[150] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIGYSGTYYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHNDVHGMDVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:19]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:19. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности GSISSTDYYWG [SEQ ID NO:75] в качестве CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO:76] в качестве CDR2 и ARETAHNDVHGMDV [SEQ ID NO:77] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 19. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности STDYYWG [SEQ ID NO:445] в качестве CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO:76] в качестве CDR2 и ETAHNDVHGMDV [SEQ ID NO:446] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 19. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:20]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20, который включает аминокислотные последовательности RASHSVVSYLA [SEQ ID NO:78] в качестве CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO:79] в качестве CDR2 и QQYDNLPT [SEQ ID NO:80] в качестве CDR3 SEQ ID NO:20.

[151] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:304 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:306 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:528 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:529 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267. В

определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:307 в качестве CDR1, SEQ ID NO:308 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:309 в качестве CDR3 SEQ ID NO:267.

[152] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:310 в качестве CDR1, SEQ ID NO:311 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:312 в качестве CDR3 SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:530 в качестве CDR1, SEQ ID NO:311 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:531 в качестве CDR3 SEQ ID NO:268. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:269. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:269, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:313 в качестве CDR1, SEQ ID NO:314 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:315 в качестве CDR3 SEQ ID NO:269.

[153] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:318 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:533 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319 в качестве CDR1, SEQ ID NO:320 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:321 в качестве CDR3 SEQ ID NO:271.

[154] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления вариабельный

домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:324 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:534 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:535 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325 в качестве CDR1, SEQ ID NO:326 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:327 в качестве CDR3 SEQ ID NO:273.

[155] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:328 в качестве CDR1, SEQ ID NO:329 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:330 в качестве CDR3 SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или

100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:275. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:275, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:331 в качестве CDR1, SEQ ID NO:332 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:333 в качестве CDR3 SEQ ID NO:275.

[156] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:334 в качестве CDR1, SEQ ID NO:335 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:336 в качестве CDR3 SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538 в качестве CDR1, SEQ ID NO:335 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:539 в качестве CDR3 SEQ ID NO:276. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:277. В

определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:277, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:337 в качестве CDR1, SEQ ID NO:338 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:339 в качестве CDR3 SEQ ID NO:277.

[157] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:342 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:540 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:541 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343 в качестве CDR1, SEQ ID NO:344 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:345 в качестве CDR3 SEQ ID NO:279.

[158] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:348 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:542 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:543 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349 в качестве CDR1, SEQ ID NO:350 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:351 в качестве CDR3 SEQ ID NO:281.

[159] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный

домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:354 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:545 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355 в качестве CDR1, SEQ ID NO:356 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:357 в качестве CDR3 SEQ ID NO:283.

[160] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:546 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:547. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или

100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361 в качестве CDR1, SEQ ID NO:362 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:363 в качестве CDR3 SEQ ID NO:285.

[161] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:364 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:366 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:548 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:549 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287. В

определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:367 в качестве CDR1, SEQ ID NO:368 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:369 в качестве CDR3 SEQ ID NO:287.

[162] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:372 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:551 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373 в качестве CDR1, SEQ ID NO:374 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:375 в качестве CDR3 SEQ ID NO:289.

[163] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:376 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:378 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:552 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:553 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:379 в качестве CDR1, SEQ ID NO:380 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:381 в качестве CDR3 SEQ ID NO:291.

[164] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления вариабельный

домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:382 в качестве CDR1, SEQ ID NO:383 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:384 в качестве CDR3 SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:554 в качестве CDR1, SEQ ID NO:383 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:555 в качестве CDR3 SEQ ID NO:292. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:293. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:293, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:385 в качестве CDR1, SEQ ID NO:386 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:387 в качестве CDR3 SEQ ID NO:293.

[165] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:388 в качестве CDR1, SEQ ID NO:389 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:390 в качестве CDR3 SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или

100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:295. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:295, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:391 в качестве CDR1, SEQ ID NO:392 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:393 в качестве CDR3 SEQ ID NO:295.

[166] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394 в качестве CDR1, SEQ ID NO:395 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:396 в качестве CDR3 SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:558 в качестве CDR1, SEQ ID NO:395 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:559 в качестве CDR3 SEQ ID NO:296. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:297. В

определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:297, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397 в качестве CDR1, SEQ ID NO:398 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:399 в качестве CDR3 SEQ ID NO:297.

[167] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:400 в качестве CDR1, SEQ ID NO:401 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:402 в качестве CDR3 SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:560 в качестве CDR1, SEQ ID NO:401 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:561 в качестве CDR3 SEQ ID NO:298. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:299. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:299, который

включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:403 в качестве CDR1, SEQ ID NO:404 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:405 в качестве CDR3 SEQ ID NO:299.

[168] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:406 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:408 в качестве CDR3 SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:562 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:563 в качестве CDR3 SEQ ID NO:300. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:409 в качестве CDR1, SEQ ID NO:410 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:411 в качестве CDR3 SEQ ID NO:301.

[169] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302. В некоторых

вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:412 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:414 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:564 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:565 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:415 в качестве CDR1, SEQ ID NO:416 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:417 в качестве CDR3 SEQ ID NO:303.

Антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека и/или CD33 яванского макака/макака-резуса

[170] В одном аспекте настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, включающий вариабельный домен тяжелой цепи, который распознает и связывает один или более конформационных эпитопов на внеклеточном домене CD33 человека и/или CD33 яванского макака/макака-резуса.

[171] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный эпитоп, частично расположенный в V-доме внеклеточного домена CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE
 KYYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGMV
 TVSS [SEQ ID NO:3]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен
 тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:3. В некоторых
 вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные
 последовательности FTFSSYWMS [SEQ ID NO:27] в качестве CDR1,
 NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:28] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID
 NO:29] в качестве CDR3 SEQ ID NO:3. В определенных вариантах осуществления
 вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную
 последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID
 NO:3, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием
 антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный
 домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%,
 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной
 последовательности SEQ ID NO:3 может быть спарен с вариабельным доменом легкой
 цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,
 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности
 DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPS
 RFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:4]. В
 определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по
 меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или
 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, может быть
 спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90%
 (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным
 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, который включает аминокислотные
 последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:30] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID
 NO:31] в качестве CDR2 и QQLESYPLT [SEQ ID NO:32] в качестве CDR3 SEQ ID NO:4.

[172] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения
 предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный
 эпитоп, частично расположенный в V-домene внеклеточного домена CD33 человека;
 антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий
 аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%,
 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной
 последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKRDGSEK
 GYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGMV
 VSS [SEQ ID NO:11]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен
 тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:11. В некоторых
 вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные

последовательности FTFPSYWMS [SEQ ID NO:51] в качестве CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO:52] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:53] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 11. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESVPS RFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:12]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:54] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID NO:55] в качестве CDR2 и QQSQSYPPIT [SEQ ID NO:56] в качестве CDR3 SEQ ID NO:12.

[173] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный эпитоп, частично расположенный в V-доме внеклеточного домена CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVKGKPKGSLRSLCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSEGIY YADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMD VWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:15]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSYAMS [SEQ ID NO:63] в качестве CDR1, SSSSEGIYYADSVK [SEQ ID NO:64] в качестве CDR2 и AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:65] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 15. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90%

(например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности

DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:16]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, который включает аминокислотные последовательности RASNSISSWLA [SEQ ID NO:66] в качестве CDR1, EASSTKS [SEQ ID NO:67] в качестве CDR2 и QQYDDLPT [SEQ ID NO:68] в качестве CDR3 SEQ ID NO:16.

[174] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный эпитоп, частично расположенный в V-доме внеклеточного домена CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:318 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:533 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319 в качестве CDR1, SEQ ID NO:320 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:321 в качестве CDR3 SEQ ID NO:271.

[175] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный эпитоп, частично расположенный в V-доме внеклеточного домена CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:324 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:534 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:535 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID

NO:272, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325 в качестве CDR1, SEQ ID NO:326 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:327 в качестве CDR3 SEQ ID NO:273.

[176] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный эпитоп, частично расположенный в V-домене внеклеточного домена CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:348 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:542 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:543 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349 в качестве CDR1, SEQ ID NO:350 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:351 в качестве CDR3 SEQ ID NO:281.

Антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает конформационный эпитоп на внеклеточном домене CD33 человека, но не

конформационный эпитоп на внеклеточном домене яванского макака/макака-резуса

[177] В одном аспекте настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает один или более конформационных эпитопов на внеклеточном домене CD33 человека, но не распознает и/или не связывает один или более конформационных эпитопов на внеклеточном домене CD33 яванского макака.

[178] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает один или более конформационных эпитопов внеклеточного домена CD33 человека, но не распознает и/или не связывает один или более конформационных эпитопов внеклеточного домена CD33 яванского макака; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSDDYMHWRQAPGQGLEWMGMINPSWG STSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSS [SEQ ID NO:7]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности YTFSDYYMH [SEQ ID NO:39] в качестве CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO:40] в качестве CDR2 и AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:41] в качестве CDR3 SEQ ID NO:7. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:8]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8, который включает аминокислотные последовательности RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO:42] в качестве

CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO:43] в качестве CDR2 и MQDVALPIT [SEQ ID NO:44] в качестве CDR3 SEQ ID NO:8.

[179] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который распознает и связывает один или более конформационных эпитопов внеклеточного домена CD33 человека, но не распознает и/или не связывает один или более конформационных эпитопов внеклеточного домена CD33 яванского макака; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKG TTVTSS [SEQ ID NO:13]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:13. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности YTFGTYYMH [SEQ ID NO:57] в качестве CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO:58] в качестве CDR2 и ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:59] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 13. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:14]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14, который включает аминокислотные последовательности RASQGIDSWLA [SEQ ID NO:60] в качестве CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO:61] в качестве CDR2 и QQAHSYPLT [SEQ ID NO:62] в качестве CDR3 SEQ ID NO:14.

[180] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKG TTVTSS [SEQ ID NO:13] связывается с полноразмерным внеклеточным доменом CD33 человека, но не связывает V-домен или C-домен CD33 человека по отдельности и перекрестно не блокирует связывание с CD33 человека линтузумабом. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:14] связывается с полноразмерным внеклеточным доменом CD33 человека, но не связывает V-домен или C-домен CD33 человека по отдельности и перекрестно не блокирует связывание с CD33 человека линтузумабом. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13 и спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14, который включает аминокислотные последовательности RASQGIDSWLA [SEQ ID NO:60] в качестве CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO:61] в качестве CDR2 и QQAHSYPLT [SEQ ID NO:62] в качестве CDR3 SEQ ID NO:14, связывается с полноразмерным внеклеточным доменом CD33 человека, но не связывает V-домен или C-домен CD33 человека по отдельности и перекрестно не блокирует связывание с CD33 человека линтузумабом.

Антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека.

[181] В одном в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по

меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYDSSGYFVYYGM DVWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:1]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYGMS [SEQ ID NO:21] в качестве первой определяющей комплементарности области 1 («CDR1»), NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:22] в качестве второй CDR («CDR2») и AREGGPYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:23] в качестве третьей CDR («CDR3») SEQ ID NO:1. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQYEFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:2]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:24] в качестве CDR1, DASSLES [SEQ ID NO:25] в качестве CDR2 и QQYESFPT [SEQ ID NO:26] в качестве CDR3 SEQ ID NO:2.

[182] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMTV

TVSS [SEQ ID NO:3]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYWMS [SEQ ID NO:27] в качестве CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:28] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:29] в качестве CDR3 SEQ ID NO:3. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQLLESYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:4]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:30] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID NO:31] в качестве CDR2 и QQLLESYPLT [SEQ ID NO:32] в качестве CDR3 SEQ ID NO:4.

[183] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKGLEWVSAIVGSGEST YFADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGM DVWGQGTITVTVSS [SEQ ID NO:5]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSKYTMS [SEQ ID NO:33] в качестве CDR1, AIVGSGESTYFADSVK [SEQ ID NO:34] в качестве CDR2 и AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:35] в качестве CDR3 SEQ ID NO:5. В

некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности KYTMS [SEQ ID NO:183] в качестве CDR1, NIKQDGSEKYYVDSVKG [SEQ ID NO:34] в качестве CDR2 и EGGPYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:184] в качестве CDR3 SEQ ID NO:5. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности

DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQQYDDLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:6]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:36] в качестве CDR1, KASSLES [SEQ ID NO: 37] или KASSLE [SEQ ID NO:185] в качестве CDR2 и QQYDDLPT [SEQ ID NO:38] в качестве CDR3 SEQ ID NO:6.

[184] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQDGSE KSYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGMV TVSS [SEQ ID NO:9]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:9. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFGSYWMS [SEQ ID NO:45] в качестве CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO:46] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:47] в качестве CDR3 SEQ ID NO:9. В некоторых вариантах осуществления

вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SYWMS [SEQ ID NO:181] в качестве CDR1, TIKQDGSEKSYVDSVKG [SEQ ID NO:46] в качестве CDR2 и RPLNAGELDV [SEQ ID NO:182] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 9. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:10]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:48] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID NO:49] в качестве CDR2 и QSQSQSYPPIT [SEQ ID NO:50] в качестве CDR3 SEQ ID NO:10.

[185] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKRDGSEK GYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGMVT VSS [SEQ ID NO:11]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFPSYWMS [SEQ ID NO:51] в качестве CDR1, TIKRDGSEKGYVDSVKG [SEQ ID NO:52] в качестве CDR2 и ARPLNAGELDV [SEQ ID NO:53] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 11. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQSQSYPPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:12]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12, который включает аминокислотные последовательности RASQSISSWLA [SEQ ID NO:54] в качестве CDR1, EASSLES [SEQ ID NO:55] в качестве CDR2 и QQSQSYPPIT [SEQ ID NO:56] в качестве CDR3 SEQ ID NO:12.

[186] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSRGS TVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGAGYDDEDMDVWGKG TTVTSS [SEQ ID NO:13]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:13. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности YTFGTYYMH [SEQ ID NO:57] в качестве CDR1, IINPSRGSTVYAQKFQG [SEQ ID NO:58] в качестве CDR2 и ARGAGYDDEDMDV [SEQ ID NO:59] в качестве CDR3 SEQ ID NO:13. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13 может быть спарен с переменным доменом легкой

цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:14]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14, который включает аминокислотные последовательности RASQGIDSWLA [SEQ ID NO:60] в качестве CDR1, AASSLQS [SEQ ID NO:61] в качестве CDR2 и QQAHSYPLT [SEQ ID NO:62] в качестве CDR3 SEQ ID NO:14.

[187] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSSSEGIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYYGMD VWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:15]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYAMS [SEQ ID NO:63] в качестве CDR1, SSSSSEGIYYADSVKG [SEQ ID NO:64] в качестве CDR2 и AREGGPYYDSSGYFVYYGMDV [SEQ ID NO:65] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 15. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQYDDLPTFGGGGTKVEIK [SEQ ID NO:16]. В

определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, который включает аминокислотные последовательности RANSISSWLA [SEQ ID NO:66] в качестве CDR1, EASSTKS [SEQ ID NO:67] в качестве CDR2 и QQYDDLPT [SEQ ID NO:68] в качестве CDR3 SEQ ID NO:16.

[188] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGPGLIAYQGHFDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:17]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности FTFSSYWMS [SEQ ID NO:69] в качестве CDR1, NINTDGSEVYYVDSVKG [SEQ ID NO:70] в качестве CDR2 и ARDVGPGLIAYQGHFDY [SEQ ID NO:71] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 17. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:18]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, который включает аминокислотные

последовательности RASQVIYSYLN [SEQ ID NO:72] в качестве CDR1, AASSLKS [SEQ ID NO:73] в качестве CDR2 и QQVYDTPLT [SEQ ID NO:74] в качестве CDR3 SEQ ID NO:18.

[189] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO:19]. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:19. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности GSISSTDYYWG [SEQ ID NO:75] в качестве CDR1, SIGYSGTYYNPSLKS [SEQ ID NO:76] в качестве CDR2 и ARETANDVHGMDV [SEQ ID NO:77] в качестве CDR3 SEQ ID NO: 19. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:20]. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности RASHSVYSYLA [SEQ ID NO:78] в качестве CDR1, DASNRAT [SEQ ID NO:79] в качестве CDR2 и QQYDNLPT [SEQ ID NO:80] в качестве CDR3 SEQ ID NO:20.

[190] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека;

антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:304 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:306 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:528 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:529 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:307 в качестве CDR1, SEQ ID NO:308 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:309 в качестве CDR3 SEQ ID NO:267.

[191] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:310 в качестве CDR1, SEQ ID NO:311 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:312 в качестве CDR3 SEQ ID

NO:268. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:530 в качестве CDR1, SEQ ID NO:311 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:531 в качестве CDR3 SEQ ID NO:268. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:269. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:269, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:313 в качестве CDR1, SEQ ID NO:314 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:315 в качестве CDR3 SEQ ID NO:269.

[192] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:318 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:533 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта,

способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319 в качестве CDR1, SEQ ID NO:320 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:321 в качестве CDR3 SEQ ID NO:271.

[193] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:324 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:534 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:535 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325 в качестве CDR1, SEQ ID NO:326 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:327 в качестве CDR3 SEQ ID NO:273.

[194] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает варибельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:328 в качестве CDR1, SEQ ID NO:329 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:330 в качестве CDR3 SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:536 в качестве CDR1, SEQ ID NO:329 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:537 в качестве CDR3 SEQ ID NO:274. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, объединен с варибельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274 может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:275. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:275, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:331 в качестве CDR1, SEQ ID NO:332 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:333 в качестве CDR3 SEQ ID NO:275.

[195] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека;

антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:334 в качестве CDR1, SEQ ID NO:335 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:336 в качестве CDR3 SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538 в качестве CDR1, SEQ ID NO:335 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:539 в качестве CDR3 SEQ ID NO:276. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:277. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:277, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:337 в качестве CDR1, SEQ ID NO:338 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:339 в качестве CDR3 SEQ ID NO:277.

[196] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:342 в качестве CDR3 SEQ ID

NO:278. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:540 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:541 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343 в качестве CDR1, SEQ ID NO:344 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:345 в качестве CDR3 SEQ ID NO:279.

[197] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:348 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:542 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:543 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта,

способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349 в качестве CDR1, SEQ ID NO:350 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:351 в качестве CDR3 SEQ ID NO:281.

[198] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:354 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:545 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355 в качестве CDR1, SEQ ID NO:356 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:357 в качестве CDR3 SEQ ID NO:283.

[199] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает варибельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:546 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:547. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, объединен с варибельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284 может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361 в качестве CDR1, SEQ ID NO:362 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:363 в качестве CDR3 SEQ ID NO:285.

[200] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека;

антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:364 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:366 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:548 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:549 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:367 в качестве CDR1, SEQ ID NO:368 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:369 в качестве CDR3 SEQ ID NO:287.

[201] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:382 в качестве CDR1, SEQ ID NO:383 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:384 в качестве CDR3 SEQ ID

NO:292. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:554 в качестве CDR1, SEQ ID NO:383 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:555 в качестве CDR3 SEQ ID NO:292. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:293. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:293, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:385 в качестве CDR1, SEQ ID NO:386 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:387 в качестве CDR3 SEQ ID NO:293.

[202] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:388 в качестве CDR1, SEQ ID NO:389 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:390 в качестве CDR3 SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:556 в качестве CDR1, SEQ ID NO:389 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:557 в качестве CDR3 SEQ ID NO:294. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта,

способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:295. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:295, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:391 в качестве CDR1, SEQ ID NO:392 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:393 в качестве CDR3 SEQ ID NO:295.

[203] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394 в качестве CDR1, SEQ ID NO:395 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:396 в качестве CDR3 SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:558 в качестве CDR1, SEQ ID NO:395 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:559 в качестве CDR3 SEQ ID NO:296. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:297. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:297, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397 в качестве CDR1, SEQ ID NO:398 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:399 в качестве CDR3 SEQ ID NO:297.

[204] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:400 в качестве CDR1, SEQ ID NO:401 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:402 в качестве CDR3 SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:560 в качестве CDR1, SEQ ID NO:401 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:561 в качестве CDR3 SEQ ID NO:298. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:299. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:299, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:403 в качестве CDR1, SEQ ID NO:404 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:405 в качестве CDR3 SEQ ID NO:299.

[205] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем R69G CD33 человека;

антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:412 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:414 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:564 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:565 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:415 в качестве CDR1, SEQ ID NO:416 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:417 в качестве CDR3 SEQ ID NO:303.

Антигенсвязывающий сайт, который не связывается с аллелем R69G CD33 человека.

[206] В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, включающий переменный домен тяжелой цепи, который связывает CD33 человека дикого типа, но не аллель R69G CD33 человека. В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который не связывается с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEWMGMINPSWG
 STSYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREAAADGFVGERYFDLWG
 RGTLLVTVSS [SEQ ID NO:7]. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен
 тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:7. В некоторых
 вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные
 последовательности YTFSDYYMH [SEQ ID NO:39] в качестве CDR1,
 MINPSWGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO:40] в качестве CDR2 и AREAADGFVGERYFDL
 [SEQ ID NO:41] в качестве CDR3 SEQ ID NO:7. В определенных вариантах
 осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает
 аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%,
 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной
 последовательности SEQ ID NO:7, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с
 образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например,
 вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%,
 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной
 последовательности SEQ ID NO:7 может быть спарен с вариабельным доменом легкой
 цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,
 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности
 DIVMTQSPLSLPVTPEPESISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRAS
 GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID
 NO:8]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи
 антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,
 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7
 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на
 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%)
 идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8, который включает
 аминокислотные последовательности RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO:42] в качестве
 CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO:43] в качестве CDR2 и MQDVALPIT [SEQ ID NO:44] в
 качестве CDR3 SEQ ID NO:8.

[207] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении
 предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа,
 но не с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный
 домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей
 мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,
 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288. В
 некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по
 меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления
 вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ
 ID NO:370 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:372 в качестве
 CDR3 SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен

тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:551 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373 в качестве CDR1, SEQ ID NO:374 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:375 в качестве CDR3 SEQ ID NO:289.

[208] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:376 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:378 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:552 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:553 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:379 в качестве CDR1, SEQ ID NO:380 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:381 в качестве CDR3 SEQ ID NO:291.

[209] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем R69G CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:406 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:408 в качестве CDR3 SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:562 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:563 в качестве CDR3 SEQ ID NO:300. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID

NO:300, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:409 в качестве CDR1, SEQ ID NO:410 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:411 в качестве CDR3 SEQ ID NO:301.

Антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом, включая R69, на CD33 человека.

[210] В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, включающий вариабельный домен тяжелой цепи, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает R69. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSYYMHVVRQAPGQGLEWMGMINPSWG
STSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREAAADGFVGERYFDLWG
RGTLVTVSS [SEQ ID NO:7].

[211] В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности YTFSDYYMH [SEQ ID NO:39] в качестве CDR1, MINPSWGSTSYAQKFQ [SEQ ID NO:40] в качестве CDR2 и AREAADGFVGERYFDL [SEQ ID NO:41] в качестве CDR3 SEQ ID NO:7. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRAS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:8]. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7

может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8, который включает аминокислотные последовательности RSSQSLLYSNGYNYLD [SEQ ID NO:42] в качестве CDR1, LGSNRAS [SEQ ID NO:43] в качестве CDR2 и MQDVALPIT [SEQ ID NO:44] в качестве CDR3 SEQ ID NO:8.

[212] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:372 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:551 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373 в качестве CDR1, SEQ ID NO:374 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:375 в качестве CDR3 SEQ ID NO:289.

[213] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33

человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:376 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:378 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:552 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:553 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:379 в качестве CDR1, SEQ ID NO:380 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:381 в качестве CDR3 SEQ ID NO:291.

[214] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:406 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:408 в качестве

CDR3 SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:562 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:563 в качестве CDR3 SEQ ID NO:300. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:409 в качестве CDR1, SEQ ID NO:410 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:411 в качестве CDR3 SEQ ID NO:301.

Антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека.

[215] В одном в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека.

[216] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:310 в качестве CDR1, SEQ ID NO:311 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:312 в качестве CDR3 SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:268. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:530 в качестве CDR1, SEQ ID NO:311 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:531 в качестве CDR3 SEQ ID NO:268. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела,

который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:269. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:268, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:269, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:313 в качестве CDR1, SEQ ID NO:314 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:315 в качестве CDR3 SEQ ID NO:269.

[217] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:328 в качестве CDR1, SEQ ID NO:329 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:330 в качестве CDR3 SEQ ID NO:274. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:536 в качестве CDR1, SEQ ID NO:329 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:537 в качестве CDR3 SEQ ID NO:274. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей

мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:275. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:274, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:275, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:331 в качестве CDR1, SEQ ID NO:332 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:333 в качестве CDR3 SEQ ID NO:275.

[218] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:334 в качестве CDR1, SEQ ID NO:335 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:336 в качестве CDR3 SEQ ID NO:276. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538 в качестве CDR1, SEQ ID NO:335 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:539 в качестве CDR3 SEQ ID NO:276. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:277. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:276, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:277,

который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:337 в качестве CDR1, SEQ ID NO:338 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:339 в качестве CDR3 SEQ ID NO:277.

[219] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:382 в качестве CDR1, SEQ ID NO:383 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:384 в качестве CDR3 SEQ ID NO:292. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:554 в качестве CDR1, SEQ ID NO:383 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:555 в качестве CDR3 SEQ ID NO:292. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:293. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:292, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:293, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:385 в качестве CDR1, SEQ ID NO:386 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:387 в качестве CDR3 SEQ ID NO:293.

[220] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294. В

некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:388 в качестве CDR1, SEQ ID NO:389 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:390 в качестве CDR3 SEQ ID NO:294. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:556 в качестве CDR1, SEQ ID NO:389 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:557 в качестве CDR3 SEQ ID NO:294. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:295. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:294, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:295, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:391 в качестве CDR1, SEQ ID NO:392 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:393 в качестве CDR3 SEQ ID NO:295.

[221] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394 в качестве CDR1, SEQ ID NO:395 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:396 в качестве CDR3 SEQ ID NO:296. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:558 в качестве CDR1, SEQ ID NO:395 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:559 в качестве CDR3 SEQ ID NO:296. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела,

который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:297. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:296, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:297, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397 в качестве CDR1, SEQ ID NO:398 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:399 в качестве CDR3 SEQ ID NO:297.

[222] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:400 в качестве CDR1, SEQ ID NO:401 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:402 в качестве CDR3 SEQ ID NO:298. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:560 в качестве CDR1, SEQ ID NO:401 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:561 в качестве CDR3 SEQ ID NO:298. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей

мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:299. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:298, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:299, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:403 в качестве CDR1, SEQ ID NO:404 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:405 в качестве CDR3 SEQ ID NO:299.

[223] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:376 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:378 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:552 в качестве CDR1, SEQ ID NO:377 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:553 в качестве CDR3 SEQ ID NO:290. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:290, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:291,

который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:379 в качестве CDR1, SEQ ID NO:380 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:381 в качестве CDR3 SEQ ID NO:291.

[224] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:406 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:408 в качестве CDR3 SEQ ID NO:300. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:562 в качестве CDR1, SEQ ID NO:407 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:563 в качестве CDR3 SEQ ID NO:300. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:300, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:301, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:409 в качестве CDR1, SEQ ID NO:410 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:411 в качестве CDR3 SEQ ID NO:301.

Антигенсвязывающий сайт, который не связывается с аллелем S128N CD33 человека.

[225] В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, включающий переменный домен тяжелой цепи, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека.

[226] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:412 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:414 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:564 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:565 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:415 в качестве CDR1, SEQ ID NO:416 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:417 в качестве CDR3 SEQ ID NO:303.

[227] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления переменный

домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:304 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:306 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:528 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:529 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:307 в качестве CDR1, SEQ ID NO:308 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:309 в качестве CDR3 SEQ ID NO:267.

[228] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:318 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:533 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей

мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, объединен с варибельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270 может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319 в качестве CDR1, SEQ ID NO:320 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:321 в качестве CDR3 SEQ ID NO:271.

[229] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает варибельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:324 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:534 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:535 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В определенных вариантах осуществления варибельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, объединен с варибельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, варибельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272 может быть спарен с варибельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90%

(например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325 в качестве CDR1, SEQ ID NO:326 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:327 в качестве CDR3 SEQ ID NO:273.

[230] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:342 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:540 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:541 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или

100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343 в качестве CDR1, SEQ ID NO:344 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:345 в качестве CDR3 SEQ ID NO:279.

[231] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:348 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:542 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:543 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349 в качестве CDR1, SEQ ID NO:350 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:351 в качестве CDR3 SEQ ID NO:281.

[232] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную

последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:354 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:545 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355 в качестве CDR1, SEQ ID NO:356 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:357 в качестве CDR3 SEQ ID NO:283.

[233] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:284. В некоторых

вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:546 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:547. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361 в качестве CDR1, SEQ ID NO:362 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:363 в качестве CDR3 SEQ ID NO:285.

[234] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:364 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:366 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:548 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:549 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, объединен с вариабельным

доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:367 в качестве CDR1, SEQ ID NO:368 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:369 в качестве CDR3 SEQ ID NO:287.

[235] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 человека дикого типа, но не с аллелем S128N CD33 человека, который включает R69; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:372 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:551 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289. В определенных

вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373 в качестве CDR1, SEQ ID NO:374 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:375 в качестве CDR3 SEQ ID NO:289.

Антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом, включая S128, на CD33 человека.

[236] В одном аспекте в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, включающий переменный домен тяжелой цепи, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128.

[237] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:412 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:414 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:564 в качестве CDR1, SEQ ID NO:413 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:565 в качестве CDR3 SEQ ID NO:302. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:302 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID

NO:302, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:303, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:415 в качестве CDR1, SEQ ID NO:416 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:417 в качестве CDR3 SEQ ID NO:303.

[238] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:304 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:306 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:528 в качестве CDR1, SEQ ID NO:305 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:529 в качестве CDR3 SEQ ID NO:266. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:266, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:307 в качестве CDR1, SEQ ID NO:308 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:309 в качестве CDR3 SEQ ID NO:267.

[239] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный

домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:318 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532 в качестве CDR1, SEQ ID NO:317 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:533 в качестве CDR3 SEQ ID NO:270. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:270, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:271, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319 в качестве CDR1, SEQ ID NO:320 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:321 в качестве CDR3 SEQ ID NO:271.

[240] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:324 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления переменный домен

тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:534 в качестве CDR1, SEQ ID NO:323 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:535 в качестве CDR3 SEQ ID NO:272. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:272, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:273, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325 в качестве CDR1, SEQ ID NO:326 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:327 в качестве CDR3 SEQ ID NO:273.

[241] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:342 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:540 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:541 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343 в качестве CDR1, SEQ ID NO:344 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:345 в качестве CDR3 SEQ ID NO:279.

[242] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:348 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:542 в качестве CDR1, SEQ ID NO:347 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:543 в качестве CDR3 SEQ ID NO:280. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:280 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID

NO:280, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:281, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349 в качестве CDR1, SEQ ID NO:350 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:351 в качестве CDR3 SEQ ID NO:281.

[243] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:354 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:545 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355 в качестве CDR1, SEQ ID NO:356 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:357 в качестве CDR3 SEQ ID NO:283.

[244] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный

домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:546 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:547. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361 в качестве CDR1, SEQ ID NO:362 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:363 в качестве CDR3 SEQ ID NO:285.

[245] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:364 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:366 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В некоторых вариантах осуществления переменный домен

тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:548 в качестве CDR1, SEQ ID NO:365 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:549 в качестве CDR3 SEQ ID NO:286. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:286, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:287, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:367 в качестве CDR1, SEQ ID NO:368 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:369 в качестве CDR3 SEQ ID NO:287.

[246] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен антигенсвязывающий сайт, который связывается с уникальным эпитопом на CD33 человека, который включает S128; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:372 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:551 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела

по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288 может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, может быть спарен с вариабельным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373 в качестве CDR1, SEQ ID NO:374 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:375 в качестве CDR3 SEQ ID NO:289.

Антигенсвязывающий сайт связывается с V-доменом CD33 человека чувствительным к гликозилированию образом.

[247] В одном аспекте настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, включающий вариабельный домен тяжелой цепи, который связывается с V-доменом CD33 человека чувствительным к гликозилированию образом, например, связывается с V-доменом CD33, только когда V-домен дегликозилирован.

[248] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп в V-домene CD33 человека только если V-домен дегликозилирован; антигенсвязывающий сайт включает вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:342 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:540 в качестве CDR1, SEQ ID NO:341 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:541 в качестве CDR3 SEQ ID NO:278. В определенных вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, объединен с вариабельным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, вариабельный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной

последовательности SEQ ID NO:278 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:278, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:279, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343 в качестве CDR1, SEQ ID NO:344 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:345 в качестве CDR3 SEQ ID NO:279.

[249] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп в V-доме CD33 человека только если V-домен гликозилирован; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:354 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544 в качестве CDR1, SEQ ID NO:353 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:545 в качестве CDR3 SEQ ID NO:282. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:282, может быть спарен с переменным

доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:283, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355 в качестве CDR1, SEQ ID NO:356 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:357 в качестве CDR3 SEQ ID NO:283.

[250] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп в V-домене CD33 человека только если V-домен дегликозилирован; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (*например*, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:284. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:546 в качестве CDR1, SEQ ID NO:359 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:360 в качестве CDR3 SEQ ID NO:547. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:284, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:285, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361 в качестве CDR1, SEQ ID NO:362 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:363 в качестве CDR3 SEQ ID NO:285.

[251] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, который связывает эпитоп в V-домене CD33

человека только если V-домен дегликозилирован; антигенсвязывающий сайт включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 95% идентичен SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:372 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550 в качестве CDR1, SEQ ID NO:371 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:551 в качестве CDR3 SEQ ID NO:288. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, объединен с переменным доменом легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта, способного связываться с CD33. Например, переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288 может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичный аминокислотной последовательности SEQ ID NO:288, может быть спарен с переменным доменом легкой цепи антитела по меньшей мере на 90% (например, по меньшей мере на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO:289, который включает аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373 в качестве CDR1, SEQ ID NO:374 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:375 в качестве CDR3 SEQ ID NO:289.

Антигенсвязывающий сайт, который связывается с внеклеточным доменом в CD33 человека и/или CD33 яванского макака, независимо от профиля гликозилирования целевого CD33

[252] В одном аспекте настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, включающий переменный домен тяжелой цепи, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300 или 302, который связывается с

внеклеточным доменом в CD33 человека независимо от профиля гликозилирования целевого CD33.

[253] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретение предложен антигенсвязывающий сайт, включающий вариабельный домен тяжелой цепи, который связывается с внеклеточным доменом в CD33 человека и/или CD33 яванского макака таким образом, что эпитопы являются уникальными по сравнению с эпитопами, на которые нацелено одно или более известных в данной области техники антител к CD33. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт, включающий вариабельный домен тяжелой цепи, который связывается с внеклеточным доменом в CD33 человека и/или CD33 яванского макака, который демонстрирует перекрестную реактивность CD33 человека и CD33 яванского макака/макака-резуса и высокую аффинность связывания с к целевым CD33.

Второй антигенсвязывающий такой же или отличный от антигенсвязывающего сайта, который связывает CD33 человека.

[254] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен белок, который включает антигенсвязывающий сайт CD33 человека, включающий вариабельный домен тяжелой цепи, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93% , 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300 или 302, и дополнительно содержит второй антигенсвязывающий сайт, такой же или отличный от антигенсвязывающего сайта, который связывается с CD33 человека.

Белки с антигенсвязывающими сайтами

[255] Вариабельный домен тяжелой цепи антитела SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300 и/или 302 может быть необязательно связан с аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной константной области антитела, такой как константная область IgG, включая шарнирные домены, домены CH2 и CH3 с доменом CH1 или без него. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность константной области по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100%) идентична константной области человеческого антитела, такой как константная область человеческого IgG1, константная область IgG2, константная область IgG3 или константная область IgG4. В некоторых других вариантах осуществления аминокислотная последовательность константной области по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична константной области антитела другого млекопитающего, такого как кролик, собака, кошка, мышь или лошадь. Одна или более мутаций могут быть включены в константную область по сравнению с константной областью человеческого IgG1,

например, в Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 и/или K439. Иллюстративные замены включают, например, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D и K439E.

[256] В определенных вариантах осуществления мутации, которые могут быть включены в СН1 константной области человеческого IgG1, могут находиться на аминокислотных остатках V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 и/или V173. В определенных вариантах осуществления мутации, которые могут быть включены в Сκ константной области человеческого IgG1, могут находиться на аминокислотных остатках E123, F116, S176, V163, S174 и/или T164.

Мультиспецифические связывающие белки

[257] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен антигенсвязывающий сайт в белке (например, мультиспецифическом связывающем белке), который связывается с CD33 на раковой клетке, а также с рецептором NKG2D и рецептором CD16 на естественных клетках-киллерах для активации естественной клетки-киллера. В контексте данного документа термин «антитело» охватывает белки (например, мультиспецифические связывающие белки), которые содержат один или более антигенсвязывающих сайтов (например, антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33), и не ограничивается моноспецифическими антителами. В определенных вариантах осуществления белок (например, мультиспецифический связывающий белок) или антитело представляет собой триспецифическое антитело, также называемое триспецифической терапией активации НК-клеток (TriNKET). Белок (например, мультиспецифический связывающий белок) применим в фармацевтических композициях и терапевтических способах, описанных в данном документе. Связывание белка, включающего антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33, а также с рецептором NKG2D и рецептором CD16 на естественной клетке-киллере, усиливает активность естественной клетки-киллера в отношении разрушения раковой клетки. Связывание белка, включающего антигенсвязывающий сайт, который связывается с CD33 (например, мультиспецифическим связывающим белком) на раковой клетке, приближает раковую клетку к естественной клетке-киллеру, что облегчает прямое и не прямое разрушение раковой клетки естественной клеткой-киллером. Дополнительное описание иллюстративных мультиспецифических связывающих белков представлено ниже.

[258] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия первый компонент мультиспецифических связывающих белков связывается с CD33-экспрессирующими клетками, которые могут включать, но не ограничиваются ими, ОМЛ,

миелодиспластические синдромы, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелоидный бластный криз хронического миелоидного лейкоза и ОЛЛ.

[259] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия второй компонент мультиспецифических связывающих белков связывается с клетками, экспрессирующими рецептор NKG2D, которые могут включать, но не ограничиваются ими, NK-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки и $CD8^+ \alpha\beta$ T-клетки. При связывании с NKG2D мультиспецифические связывающие белки могут блокировать естественные лиганды, такие как ULBP6 и MICA, от связывания с NKG2D и активации рецепторов NKG2D.

[260] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия третий компонент для мультиспецифических связывающих белков связывается с клетками, экспрессирующими CD16, Fc-рецептор на поверхности лейкоцитов, включая естественные клетки-киллеры, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и фолликулярные дендритные клетки.

[261] В другом аспекте настоящего изобретения предложен белок, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, причем антигенсвязывающий сайт содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий: CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SYSMN [SEQ ID NO:192]; CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SSSSSSYIYYADSVKG [SEQ ID NO:112]; и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность GAPXGAAAGWFDP [SEQ ID NO:527], где X представляет собой A, V, L, I, P, F, W, G, S, T, C, N, Q или Y; и переменный домен легкой цепи, содержащий: CDR1, содержащую аминокислотную последовательность RASQGISSWLA [SEQ ID NO:114], CDR2, содержащую аминокислотную последовательность AASSLQS [SEQ ID NO:115], и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQGVSPRT [SEQ ID NO:116].

[262] В определенных вариантах осуществления X представляет собой A, V, L, I, P, F или W. В определенных вариантах осуществления X представляет собой V, L или I. В определенных вариантах осуществления аминокислотная последовательность CDR3 в переменном домене тяжелой цепи содержит последовательность SEQ ID NO:123. В определенных вариантах осуществления аминокислотная последовательность CDR3 в переменном домене тяжелой цепи содержит последовательность SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:588, SEQ ID NO:591, SEQ ID NO:594 или SEQ ID NO:597.

[263] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:191; и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:81. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:191; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81.

[264] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, находится в форме Fab-фрагмента. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, находится в форме scFv.

[265] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен белок, содержащий (a) первый антигенсвязывающий сайт, содержащий Fab-фрагмент, который связывает NKG2D, как описано в данном документе; (b) второй антигенсвязывающий сайт, содержащий одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который связывает ассоциированный с опухолью антиген (например, CD33); и (c) Fc-домен антитела или его часть, достаточную для связывания CD16, или третий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD16.

[266] Описанные в данном документе мультиспецифические связывающие белки могут иметь различные форматы. Например, один формат представляет собой гетеродимерное, мультиспецифическое антитело, которое включает первую тяжелую цепь иммуноглобулина, первую легкую цепь иммуноглобулина, вторую тяжелую цепь иммуноглобулина и вторую легкую цепь иммуноглобулина. Первая тяжелая цепь иммуноглобулина включает первый Fc-домен (шарнир-CH2-CH3), первый вариабельный домен тяжелой цепи и необязательно первый домен тяжелой цепи CH1. Первая легкая цепь иммуноглобулина включает первый вариабельный домен легкой цепи и первый константный домен легкой цепи. Первая легкая цепь иммуноглобулина вместе с первой тяжелой цепью иммуноглобулина образует антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33. Вторая тяжелая цепь иммуноглобулина содержит второй Fc-домен (шарнир-CH2-CH3), второй вариабельный домен тяжелой цепи и необязательно второй домен тяжелой цепи CH1. Вторая легкая цепь иммуноглобулина включает второй вариабельный домен легкой цепи и второй константный домен легкой цепи. Вторая легкая цепь иммуноглобулина вместе со второй тяжелой цепью иммуноглобулина образует антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D. Первый Fc-домен и второй Fc-домен вместе способны связываться с CD16.

[267] Другой иллюстративный формат включает гетеродимерное, мультиспецифическое антитело, которое включает первую тяжелую цепь иммуноглобулина, вторую тяжелую цепь иммуноглобулина и легкую цепь иммуноглобулина. Первая тяжелая цепь иммуноглобулина включает первый Fc-домен (шарнир-CH2-CH3), слитый через линкер или шарнир антитела с одноцепочечным вариабельным фрагментом (scFv), состоящим из вариабельного домена тяжелой и легкой цепи, которые соединяют и связывают CD33 или NKG2D. Вторая тяжелая цепь иммуноглобулина включает второй Fc-домен (шарнир-CH2-CH3), второй вариабельный домен тяжелой цепи и необязательно домен тяжелой цепи CH1. Легкая цепь иммуноглобулина включает вариабельный домен легкой цепи и константный домен

легкой цепи. Вторая тяжелая цепь иммуноглобулина соединяется с легкой цепью иммуноглобулина и связывается с NKG2D или CD33. Первый Fc-домен и второй Fc-домен вместе способны связываться с CD16.

[268] Один или более дополнительных связывающих мотивов могут быть слиты с С-концом домена CH3 константной области, необязательно через линкерную последовательность. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт может представлять собой одноцепочечную или стабилизированную дисульфидом переменную область (scFv) или может образовывать четырехвалентную или трехвалентную молекулу.

[269] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме Triomab, которая представляет собой трифункциональное биспецифическое антитело, которое сохраняет IgG-подобную форму. Эта химера состоит из двух полуантител, каждое с одной легкой и одной тяжелой цепями, которые происходят от двух родительских антител.

[270] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме общей легкой цепи (LC) KiH, в которой используется технология «выступы-во-впадины» (KiH). KiH включает конструирование доменов CH3 для создания «выступа» или «впадины» в каждой тяжелой цепи, чтобы способствовать гетеродимеризации. Концепция Fc-технологии «выступы-во-впадины (KiH)» заключалась в том, чтобы ввести «выступ» в один домен CH3 (CH3A) путем замены небольшого остатка на более объемный (например, T366W_{CH3A} в нумерации EU). Для размещения «выступа» на другом домене CH3 (CH3B) была создана дополнительная поверхность «впадины» путем замены ближайших соседних к выступу остатков меньшими (например, T366S/L368A/Y407V_{CH3B}). Мутация «впадины» была оптимизирована с помощью структурированного скрининга фаговой библиотеки ((Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P., Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library, *J. Mol. Biol.* (1997) 270(1):26-35). Рентгеновские кристаллические структуры Fc-вариантов KiH (Elliott JM, Ultsch M, Lee J, Tong R, Takeda K, Spiess C, et al., Antiparallel conformation of knob and hole aglycosylated half-antibody homodimers is mediated by a CH2-CH3 hydrophobic interaction. *J. Mol. Biol.* (2014) 426(9):1947-57; Mimoto F, Kadono S, Katada H, Igawa T, Kamikawa T, Hattori K. Crystal structure of a novel asymmetrically engineered Fc variant with improved affinity for FcγR3s. *Mol. Immunol.* (2014) 58(1):132-8) продемонстрировали, что гетеродимеризации термодинамически предпочтительны гидрофобные взаимодействия, управляемые стерической комплементарностью на основной границе между доменом CH3, тогда как границы раздела выступ-выступ и впадина-впадина не способствуют гомодимеризации по причине стерических затруднений и нарушения благоприятных взаимодействий, соответственно.

[271] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме иммуноглобулина с двумя переменными доменами (DVD-IgTM), который объединяет целевые связывающие домены двух моноклональных антител

через гибкие природные линкеры и дает четырехвалентную IgG-подобную молекулу.

[272] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме ортогонального Fab-интерфейса (орто-Fab). В подходе орто-Fab IgG (Lewis SM, Wu X, Pustilnik A, Sereno A, Huang F, Rick HL, et al., Generation of bispecific IgG antibodies by structure-based design of an orthogonal Fab interface. *Nat. Biotechnol.* 2014) 32(2):191-8) структурный региональный дизайн вводит дополнительные мутации на границе LC и C_{VH}-CH1 только в одном Fab, без каких-либо изменений в другом Fab.

[273] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в формате Ig 2-в-1. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме ES, которая представляет собой гетеродимерную конструкцию, содержащую два разных Fab, связывающихся с мишенью 1 и мишенью 2, слитой с Fc. Гетеродимеризация обеспечивается мутациями электростатического взаимодействия в Fc.

[274] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме κλ-тело, которая представляет собой гетеродимерные конструкции с двумя разными Fab, слитыми с Fc, стабилизированными мутациями гетеродимеризации. Нацеленный на Fab1 антиген 1 содержит LC каппа, тогда как второй нацеленный на Fab1 антиген 2 содержит LC лямбда. На Фиг. 30А представлено иллюстративное изображение одной формы κλ-Body; на фиг. 30В представлено иллюстративное изображение другой формы κλ-Body.

[275] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме обмена Fab-фрагментами (антитела, которые обмениваются Fab-фрагментами путем замены тяжелой цепи и присоединенной легкой цепи (полумолекулы) на пару тяжелых-легких цепей из другой молекулы, что приводит к биспецифичным антителам). В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме SEED Body. Платформа сконструированного домена с обменом цепями (SEED) была разработана для создания асимметричных и биспецифических антителоподобных молекул, что расширяет возможности терапевтического применения природных антител. Данная платформа, созданная с помощью белковой инженерии, основана на обмене структурно родственных последовательностей иммуноглобулина в консервативных доменах CH3. Конструкция SEED позволяет эффективно генерировать гетеродимеры AG/GA, не способствуя гомодимеризации CH3-доменов SEED AG и GA. (Muda M. et al., *Protein Eng. Des. Sel.* (2011, 24(5):447-54)). В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме LuZ-Y, в которой лейциновая застежка используется для индукции гетеродимеризации двух различных HC. (Wranik, BJ. et al., *J. Biol. Chem.* (2012), 287:43331-9).

[276] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме Cov-X-тело. В биспецифических CovX-телах два разных пептида

соединяются вместе с использованием разветвленного азетидинового линкера и сливаются с каркасным антителом в мягких условиях сайт-специфическим образом. В то время как фармакофоры отвечают за функциональную активность, каркас антител обеспечивает длительный период полужизни и Ig-подобное распределение. Фармакофоры могут быть химически оптимизированы или заменены другими фармакофорами для создания оптимизированных или уникальных биспецифических антител. (Doppalapudi VR et al., PNAS (2010), 107(52);22611-22616).

[277] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в гетеродимерной форме Oasc-Fab, которая включает связывание Fab с мишенью 1 и связывание scFab с мишенью 2, слитой с Fc. Гетеродимеризация обеспечивается мутациями в Fc.

[278] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме DuetMab, которая представляет собой гетеродимерную конструкцию, содержащую два разных Fab, связывающихся с антигенами 1 и 2, и Fc, стабилизированный мутациями гетеродимеризации. Fab 1 и 2 содержат дифференциальные мостики S-S, которые обеспечивают правильное спаривание LC и HC.

[279] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме CrossmAb, которая представляет собой гетеродимерную конструкцию с двумя разными Fab, связывающимися с мишенями 1 и 2, слитыми с Fc, стабилизированным гетеродимеризацией. Домены CL и CH1 и домены VH и VL меняются местами, например, CH1 сливается на одной линии с VL, а CL сливается на одной линии с VH.

[280] В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок находится в форме Fit-Ig, которая представляет собой гомодимерные конструкции, в которых Fab, связывающийся с антигеном 2, слит с N-концом HC Fab, который связывается с антигеном 1. Конструкция содержит Fc дикого типа.

[281] Дополнительные форматы мультиспецифических связывающих белков могут быть разработаны путем комбинирования различных форматов CD33-связывающих фрагментов, описанных в данном документе.

[282] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия третий компонент для мультиспецифических связывающих белков представляет собой константную область антитела. В определенных вариантах осуществления каждая из двух тяжелых цепей иммуноглобулина константной области антитела включает константную область с аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной константной области человеческого IgG1. В определенных вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409,

T411 и K439; а аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, D401, F405, Y407, K409, T411 и K439.

[283] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения NKG2D-антигенсвязывающий сайт содержит:

(1) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:81, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:82 [ADI-29379];

(2) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:83, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:84 [ADI-29463];

(3) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:85, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:86 [ADI-27744];

(4) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:87, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:88 [ADI-27749];

(5) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:191, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:88 [A49M]; или

(6) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:89, и вариабельный домен

легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:90 [ADI-29378].

[284] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения NKG2D-антигенсвязывающий сайт содержит:

(1) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:124, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:125 [ADI-27705];

(2) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:129, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:130 [ADI-27724];

(3) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:131, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:132 [ADI-27740];

(4) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:133, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:134 [ADI-27741];

(5) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:135, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную A SEQ ID NO:136 [ADI-27743];

(6) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:137, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%)

последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:165, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:166.

(21) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:167, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:168.

(22) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:175, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:176.

(23) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:583, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:584; или

(24) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:585, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:580.

[285] В таблице 2 перечислены пептидные последовательности переменных доменов тяжелой цепи и переменных доменов легкой цепи, которые в комбинации могут связываться с NKG2D. Если не указано иное, последовательности CDR, представленные в таблице 2, определены по Kabat. NKG2D-связывающие домены могут различаться по своей аффинности связывания с NKG2D, тем не менее, все они активируют клетки NKG2D и NK человека.

Таблица 2		
Клоны	Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи

<p>ADI- 29379 (E79)</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASG YTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMESSLRSEDVAVYYCARGAPNYGD TTHDYYYMDVWGKGTITVTVSS [SEQ ID NO:81] CDR1: YTFTSYMH [SEQ ID NO:93] (не по Kabat) или SYMH [SEQ ID NO:566] CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO:94] CDR3: ARGAPNYGDTTTHDYYYMDV [SEQ ID NO:95] не по Kabat) или GAPNYGDTTTHDYYYMDV [SEQ ID NO:567]</p>	<p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQ YDDWPFTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:82] CDR1: RASQSVSSNLA [SEQ ID NO:96] CDR2: GASTRAT [SEQ ID NO:97] CDR3: QQYDDWPFT [SEQ ID NO:98]</p>
<p>ADI- 29463 (F63)</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASG YTFTGYMHVWRQAPGQGLEWMGW INPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSIS TAYMELSRSDDTAVYYCARDTGEY YDTDDHGMDVWGQGTITVTVSS [SEQ ID NO:83] CDR1: YTFTGYMH [SEQ ID NO:99] (не по нумерации Kabat) или GYYMH [SEQ ID NO:568] CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG [SEQ ID NO:100] CDR3: ARDTGEYYDTDDHGMDV [SEQ ID NO:101] (не по Kabat) или DTGEYYDTDDHGMDV [SEQ ID NO:569]</p>	<p>EIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQ DDYWPPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:84] CDR1: RASQSVSSNLA [SEQ ID NO:102] CDR2: GASTRAT [SEQ ID NO:103] CDR3: QQDDYWPPT [SEQ ID NO:104]</p>
<p>ADI- 27744 (A44)</p>	<p>EVQLLESGLVQPGGSLRSLCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISG SGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKGGYYDS GAGDYWGQGLVTVSS</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGRVTITC RASQGIDSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ GVSYPRTFGGGTKVEIK</p>

	<p>[SEQ ID NO:85] CDR1: FTFSSYAMS [SEQ ID NO:105] (не по Kabat) или SYAMS [SEQ ID NO:570] CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG [SEQ ID NO:106] CDR3: AKDGGYYDSGAGDY [SEQ ID NO:107] (не по Kabat) или DGGYYDSGAGDY [SEQ ID NO:571]</p>	<p>[SEQ ID NO:86] CDR1: RASQGIDSWLA [SEQ ID NO:108] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:109] CDR3: QQGVSYPRT [SEQ ID NO:110]</p>
<p>ADI- 27749 (A49)</p>	<p>EVQLVESGGGLV^KPGGSLRLS^{CA}ASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSYIYYADSVKGRFTISRDN^{AK}NSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGAPM^{GAA}A GWFD^{WG}QGTLVTVSS [SEQ ID NO:87] CDR1: FTFSSYSMN [SEQ ID NO:111] или SYSMN [seq id no:192] CDR2: SSSSSSYIYYADSVKG [SEQ ID NO:112] CDR3: (не по Kabat) ARGAPM^{GAA}AGWFD^P [SEQ ID NO:113] или GAPM^{GAA}AGWFD^P [SEQ ID NO:193]</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASV^GDRVTITC RASQGISSW^{LAWY}Q^QKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYC^QQ GVSFPRTFGGG^TKVEIK [SEQ ID NO:88] CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO:114] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:115] CDR3: QQGVSPRT [SEQ ID NO:116]</p>
<p>A49MI</p>	<p>EVQLVESGGGLV^KPGGSLRLS^{CA}ASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSYIYYADSVKGRFTISRDN^{AK}NSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGAP^IGAAAG WFD^{WG}QGTLVTVSS [SEQ ID NO:191] CDR1: (не по Kabat) FTFSSYSMN [SEQ ID NO:111] или SYSMN [seq id no:192] CDR2: SSSSSSYIYYADSVKG [SEQ ID NO:112] CDR3: (не по Kabat)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASV^GDRVTITC RASQGISSW^{LAWY}Q^QKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYC^QQ GVSFPRTFGGG^TKVEIK [SEQ ID NO:88] CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO:114] CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:115] CDR3: QQGVSPRT</p>

	ARGAP <u>I</u> GAAAGWFDP [SEQ ID NO:194] или GAP <u>I</u> GAAAGWFDP [SEQ ID NO:195]	[SEQ ID NO:116]
A49MQ	EVQLVESGGGLV ^K PGGSLR ^L SCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGAP <u>Q</u> GAAA GWFDPPWGQGT ^L VTVSS (SEQ ID NO:586) CDR1 (не по Kabat) (SEQ ID NO:111) - FTFSSYSMN или CDR1 (SEQ ID NO:192) - SYSMN CDR2 (SEQ ID NO:112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (не по Kabat) (SEQ ID NO:587) - ARGAP <u>Q</u> GAAAGWFDP или CDR3 (SEQ ID NO:588) - GAP <u>Q</u> GAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVSGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:88) CDR1 (SEQ ID NO:114) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:115) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:116) - QQGVSPRT
A49ML	EVQLVESGGGLV ^K PGGSLR ^L SCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGAP <u>L</u> GAAA GWFDPPWGQGT ^L VTVSS (SEQ ID NO:589) CDR1 (не по Kabat) (SEQ ID NO:111) - FTFSSYSMN или CDR1 (SEQ ID NO:192) - SYSMN CDR2 (SEQ ID NO:112) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (не по Kabat) (SEQ ID NO:590) - ARGAP <u>L</u> GAAAGWFDP или CDR3 (SEQ ID NO:591) - GAP <u>L</u> GAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVSGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:88) CDR1 (SEQ ID NO:114) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:115) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:116) - QQGVSPRT
A49MF	EVQLVESGGGLV ^K PGGSLR ^L SCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS	DIQMTQSPSSVSASVSGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP

	<p>SSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGAPFGAAA GWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:592)</p> <p>CDR1 (не по Kabat) (SEQ ID NO:111) - FTFSSYSMN или CDR1 (SEQ ID NO:192) - SYSMN</p> <p>CDR2 (SEQ ID NO:112) - SISSSSYIYYADSVKG</p> <p>CDR3 (не по Kabat) (SEQ ID NO:593) - ARGAPFGAAAGWFDP или CDR3 (SEQ ID NO:594) - GAPFGAAAGWFDP</p>	<p>KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSPRRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:88]</p> <p>CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO:114]</p> <p>CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:115]</p> <p>CDR3: QQGVSPRRT [SEQ ID NO:116]</p>
A49MV	<p>EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGAPVAAA GWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:595)</p> <p>CDR1 (не по Kabat) (SEQ ID NO:111) - FTFSSYSMN или CDR1 (SEQ ID NO:192) - SYSMN</p> <p>CDR2 (SEQ ID NO:112) - SISSSSYIYYADSVKG</p> <p>CDR3 (не по Kabat) (SEQ ID NO:596) - ARGAPVAAAAGWFDP или CDR3 (SEQ ID NO:597) - GAPVAAAAGWFDP</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSPRRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:88]</p> <p>CDR1: RASQGISSWLA [SEQ ID NO:114]</p> <p>CDR2: AASSLQS [SEQ ID NO:115]</p> <p>CDR3: QQGVSPRRT [SEQ ID NO:116]</p>
A49- консенс усная	<p>EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISS SSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGAPXGAAA GWFDPWGQGTLVTVSS, где X представляет собой M, L, I, V, Q или F (SEQ ID NO:91)</p>	<p>DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSPRRTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:88]</p> <p>CDR1: RASQGISSWLA</p>

	<p>CDR1 (не по Kabat) (SEQ ID NO:111) - FTFSSYSMN или CDR1 (SEQ ID NO:192) - SYSMN</p> <p>CDR2 (SEQ ID NO:112) - SSSSSSYIYYADSVKG</p> <p>CDR3 (не по Kabat) (SEQ ID NO:92) - ARGAPXGAAAGWFDP или CDR3 (SEQ ID NO:123) - GAPXGAAAGWFDP, где X представляет собой M, L, I, V, Q или F</p>	<p>[SEQ ID NO:114]</p> <p>CDR2: AASSLQS</p> <p>[SEQ ID NO:115]</p> <p>CDR3: QQGVSPFRT</p> <p>[SEQ ID NO:116]</p>
<p>ADI-29378 (E78)</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMESSLRSEDVAVYYCAREGAGFAY GMDYYYMDVWGKGTITVTVSS [SEQ ID NO:89]</p> <p>CDR1: YTFTSYMH [SEQ ID NO:117] (не по Kabat) или SYMH [SEQ ID NO:572]</p> <p>CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG [SEQ ID NO:118]</p> <p>CDR3: AREGAGFAYGMDYYYMDV [SEQ ID NO:119] (не по Kabat) или EGAGFAYGMDYYYMDV [SEQ ID NO:573]</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQ SDNWPFTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:90]</p> <p>CDR1: RASQSVSSYLA [SEQ ID NO:120]</p> <p>CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO:121]</p> <p>CDR3: QQSDNWPFT [SEQ ID NO:122]</p>
<p>ADI-27705</p>	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGG GSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIGEIDH SGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLTVTVSS [SEQ ID NO:124]</p> <p>CDR1: GSFSGYYWS [SEQ ID NO:126] (не по Kabat) или GYYWS [SEQ ID NO:574]</p> <p>CDR2: EIDHSGSTNYPNPSLKS</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YNSYPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:125]</p>

	[SEQ ID NO:127] CDR3: ARARGPWSFDP [SEQ ID NO:128] (не по Kabat) или ARGPWSFDP [SEQ ID NO:575]	
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:129]	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:130]
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:131]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YHSFYTFGGGKVEIK [SEQ ID NO:132]
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:133]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ SNSYYTFGGGKVEIK [SEQ ID NO:134]
ADI-27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:135]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YNSYPTFGGGKVEIK [SEQ ID NO:136]
ADI-28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWGFDP WGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:137]	ELQMTQSPSSLSASVGDRVITIC RTSQSISSYLNWYQQKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDSATYYCQQS YDIPYTFGQGTKLEIK [SEQ ID NO:138]
ADI-	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC

28226 (C26)	GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:139]	RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YGSFPITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:140]
ADI- 28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:141]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPDFFATYYCQQ SKEVPWTFGQGTKVEIK [SEQ ID NO:142]
ADI- 29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:143]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YNSFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:144]
ADI- 29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:145]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YDIYPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:146]
ADI- 29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:147]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YDSYPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:148]
ADI- 29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:149]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YGSFPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:150]

ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:151]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YQSFPTFGGGGTKVEIK [SEQ ID NO:152]
ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:153]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YSSFSTFGGGGTKVEIK [SEQ ID NO:154]
ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:155]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YESYSTFGGGGTKVEIK [SEQ ID NO:156]
ADI-29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:157]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YDSFITFGGGGTKVEIK [SEQ ID NO:158]
ADI-29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:159]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YQSYPTFGGGGTKVEIK [SEQ ID NO:160]
ADI-29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YHSFPTFGGGGTKVEIK

	[SEQ ID NO:161]	[SEQ ID NO:162]
ADI- 29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:163]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YELYSYTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:164]
ADI- 29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLVTVSS [SEQ ID NO:165]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ YDTFITFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:166]
ADI- 27727	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG GTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCARGDSSIRHAY YYYGMDVWGQGTITVTVSS [SEQ ID NO:167] CDR1: GTFSSYAIS [SEQ ID NO:169] (не по Kabat) или SYAIS [SEQ ID NO:576] CDR2: GIPIFGTANYAQKFQG [SEQ ID NO:170] CDR3: ARGDSSIRHAYYYYGMDV [SEQ ID NO:171] (не по Kabat) или GDSSIRHAYYYYGMDV [SEQ ID NO:577]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDV AVYYCQQYYSTPITFGGGTKVE IK [SEQ ID NO:168] CDR1: KSSQSVLYSSNNKNYLA [SEQ ID NO:172] CDR2: WASTRES [SEQ ID NO:173] CDR3: QQYYSTPIT [SEQ ID NO:174]
ADI- 29443 (F43)	QLQLQESGPGLVKPSLTLCTVSGG SISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGSDRFHPYFD YWGQGTITVTVSS [SEQ ID NO:175] CDR1: GSISSSSYWGW [SEQ ID NO:177] (не по Kabat) или	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSRYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQ FDTWPPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:176] CDR1: RASQSVSRYLA [SEQ ID NO:180]

	SSSYYWG [SEQ ID NO:578] CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS [SEQ ID NO:178] CDR3: ARGSDRFHPYFDY [SEQ ID NO:179] (не по Kabat) или GSDRFHPYFDY [SEQ ID NO:579]	CDR2: DASNRAT [SEQ ID NO:581] CDR3: QQFDTWPPT [SEQ ID NO:582]
ADI- 29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGG GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDH SGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPW GQGTLTVSS [SEQ ID NO:583]	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPDDFATYYCEQ YDSYPTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:584]
ADI- 28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG GTFSSYAISWVRQAPGGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARRGRKASGS FYYYYGMDVWGQGT TTVTVSS [SEQ ID NO:585]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC ESSQSLLSNGNQNLYLTWYQQ KPGQPPKPLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQNDYSYPYTFGQGTKL EIK [SEQ ID NO:580]

[286] Молекула антитела может иметь константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 (например, человека). В другом варианте осуществления молекула антитела имеет константную область легкой цепи, выбранную, например, из константных областей легкой цепи каппа или лямбда (например, человека). Константная область может быть изменена, например, мутирована, для изменения свойств антитела (например, для повышения или снижения одного или более из: связывания Fc-рецептора, гликозилирования антител, количества остатков цистеина, функции эффекторных клеток и/или функции комплемента). В одном варианте осуществления антитело выполняет эффекторную функцию и может фиксировать комплемент. В других вариантах осуществления антитело не рекрутирует эффекторные клетки и не фиксирует комплемент. В другом варианте осуществления антитело имеет пониженную способность к связыванию Fc-рецептора или не имеет способности к связыванию. Например, изотип или подтип, фрагмент или другой мутант не поддерживает связывание с Fc-рецептором, например, он имеет мутагенизированную или удаленную область связывания Fc-рецептора.

[287] Внутри Fc-домена связывание CD16 опосредуется шарнирной областью и CH2-доменом. Например, в человеческом IgG1 взаимодействие с CD16 в первую очередь сосредоточено на аминокислотных остатках Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239 и углеводном остатке N-ацетил-D-глюкозамин в домене CH2 (см. Sondermann et al., Nature, 406 (6793):267-273). На основе известных доменов могут быть выбраны мутации для повышения или снижения аффинности связывания с CD16, например, с использованием библиотек фагового дисплея или библиотек кДНК, отображаемых на поверхности дрожжей, или могут быть разработаны на основе известной трехмерной структуры взаимодействия.

[288] В определенных вариантах осуществления константный домен антитела включает домен CH2 и домен CH3 IgG, например, антитела человеческого IgG1. В некоторых вариантах осуществления мутации вводятся в константный домен антитела, чтобы сделать возможной гетеродимеризацию с другим константным доменом антитела. Например, если константный домен антитела происходит из константного домена человеческого IgG1, константный домен антитела может включать аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела IgG1, и отличается в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 и K439. Все положения аминокислот в Fc-домене или шарнирной области, описанные в данном документе, пронумерованы в соответствии с нумерацией EU.

[289] Сборка тяжелых цепей гетеродимерного антитела может быть выполнена путем экспрессии двух различных последовательностей тяжелой цепи антитела в одной и той же клетке, что может привести к сборке гомодимеров каждой тяжелой цепи антитела, а также к сборке гетеродимеров. Содействие предпочтительной сборке гетеродимеров может быть достигнуто путем включения различных мутаций в домен CH3 каждой константной области тяжелой цепи антитела, как показано в US13/494870, US16/028850, US11/533709, US12/875015, US13/289934, US14/773418, US12/811207, US13/866756, US14/647480 и US14/830336. Например, мутации могут быть сделаны в домене CH3 на основе человеческого IgG1 и включать отдельные пары аминокислотных замен в первом полипептиде и втором полипептиде, что позволяет этим двум цепям селективно гетеродимеризоваться друг с другом. Все положения аминокислотных замен, проиллюстрированных ниже, пронумерованы в соответствии с индексом EU по Kabat.

[290] В одном сценарии аминокислотная замена в первом полипептиде заменяет исходную аминокислоту более крупной аминокислотой, выбранной из аргинина (R), фенилаланина (F), тирозина (Y) или триптофана (W), и по меньшей мере одна аминокислотная замена во втором полипептиде заменяет исходную аминокислоту(ы) на меньшую аминокислоту(ы), выбранную из аланина (A), серина (S), треонина (T) или валина (V) таким образом, что более крупная аминокислотная замена (выпуклость)

помещается на поверхность более мелких аминокислотных замен (полость). Например, один полипептид может включать замену T366W, а другой может включать три замены, включающие T366S, L368A и Y407V.

[291] Вариабельный домен тяжелой цепи антитела по настоящему изобретению необязательно может быть связан с аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%), 99% или 100%) идентичной константной области антитела, такой как константная область IgG, включая шарнирный домен, домены CH2 и CH3 с доменом CH1 или без него. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность константной области по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100%) идентична константной области человеческого антитела, такой как константная область человеческого IgG1, константная область IgG2, константная область IgG3 или константная область IgG4. В некоторых других вариантах осуществления аминокислотная последовательность константной области по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична константной области антитела другого млекопитающего, такого как кролик, собака, кошка, мышь или лошадь. Одна или более мутаций могут быть включены в константную область по сравнению с константной областью человеческого IgG1, например, в Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 и/или K439. Иллюстративные замены включают, например, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D и K439E.

[292] В определенных вариантах осуществления мутации, которые могут быть включены в CH1 константной области человеческого IgG1, могут находиться на аминокислотных остатках V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 и/или V173. В определенных вариантах осуществления мутации, которые могут быть включены в Cк константной области человеческого IgG1, могут находиться на аминокислотных остатках E123, F116, S176, V163, S174 и/или T164.

[293] Альтернативно, аминокислотные замены могут быть выбраны из следующих наборов замен, показанных в таблице 3.

Таблица 3		
	Первый полипептид	Второй полипептид
Набор 1	S364E/F405A	Y349K/T394F
Набор 2	S364H/D401K	Y349T/T411E

Таблица 3		
	Первый полипептид	Второй полипептид
Набор 3	S364H/T394F	Y349T/F405A
Набор 4	S364E/T394F	Y349K/F405A
Набор 5	S364E/T411E	Y349K/D401K
Набор 6	S364D/T394F	Y349K/F405A
Набор 7	S364H/F405A	Y349T/T394F
Набор 8	S364K/E357Q	L368D/K370S
Набор 9	L368D/K370S	S364K
Набор 10	L368E/K370S	S364K
Набор 11	K360E/Q362E	D401K
Набор 12	L368D/K370S	S364K/E357L
Набор 13	K370S	S364K/E357Q
Набор 14	F405L	K409R
Набор 15	K409R	F405L

[294] Альтернативно, аминокислотные замены могут быть выбраны из следующих

Таблица 4		
	Первый полипептид	Второй полипептид
Набор 1	K409W	D399V/F405T
Набор 2	Y349S	E357W
Набор 3	K360E	Q347R
Набор 4	K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
Набор 5	Q347E/K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
Набор 6	Y349S/K409W	E357W/D399V/F405T

наборов замен, показанных в таблице 4.

[295] Альтернативно, аминокислотные замены могут быть выбраны из следующих наборов замен, показанных в таблице 5.

Таблица 5		
	Первый полипептид	Второй полипептид
Набор 1	T366K/L351K	L351D/L368E
Набор 2	T366K/L351K	L351D/Y349E
Набор 3	T366K/L351K	L351D/Y349D
Набор 4	T366K/L351K	L351D/Y349E/L368E

Набор 5	T366K/L351K	L351D/Y349D/L368E
Набор 6	E356K/D399K	K392D/K409D

[296] Альтернативно, по меньшей мере одна аминокислотная замена в каждой полипептидной цепи может быть выбрана из таблицы 6.

Таблица 6	
Первый полипептид	Второй полипептид
L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V	T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, K409F, K409W, T411D и T411E

[297] Альтернативно, по меньшей мере одна аминокислотная замена может быть выбрана из следующего набора замен, представленных в таблице 7, где положение(я), указанные в столбце «Первый полипептид», заменены любой известной отрицательно заряженной аминокислотой, а положение(я) указанные в столбце «Второй полипептид» заменены любой известной положительно заряженной аминокислотой.

Таблица 7	
Первый полипептид	Второй полипептид 5
K392, K370, K409 или K439	D399, E356 или E357

[298] Альтернативно, по меньшей мере одна аминокислотная замена может быть выбрана из следующего набора замен, представленных в таблице 8, где положение(я), указанные в столбце «Первый полипептид», заменены любой известной положительно заряженной аминокислотой, а положение(я) указанные в столбце «Второй полипептид» заменены любой известной отрицательно заряженной аминокислотой.

Таблица 8	
Первый полипептид	Второй полипептид
D399, E356 или E357	K409, K439, K370 или K392

[299] Альтернативно, аминокислотные замены могут быть выбраны из следующего набора замен, показанного в таблице 9.

Таблица 9	
Первый полипептид	Второй полипептид
T350V, L351Y, F405A или Y407V	T350V, T366L, K392L или T394W

[300] Альтернативно или в дополнение, структурная стабильность гетеродимерных тяжелых цепей в составе мультиспецифических связывающих белков может быть повышена путем введения S354C либо в первую, либо во вторую полипептидную цепь и

Y349C в противоположную полипептидную цепь, которая образует искусственный дисульфидный мостик на границе двух полипептидов.

[301] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в положении T366, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из T366, L368 и Y407.

[302] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из T366, L368 и Y407, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в положении T366.

[303] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411; и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411.

[304] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411; и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411.

[305] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из L351, D399, S400 и Y407, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности

полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами K360E и K409W.

[317] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T366W, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T366S, T368A и Y407V.

[318] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T366S, T368A и Y407V, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменой T366W.

[319] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, L351Y, F405A и Y407V, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, T366L, K392L и T394W.

[320] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, T366L, K392L и T394W, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, L351Y, F405A и Y407V.

[321] Ниже перечислены примеры CD33-связывающих F3'-TriNKET, содержащих: CD33-связывающий одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), связанный с Fc-доменом через шарнир, содержащий Ala-Ser; и NKG2D-связывающий Fab-фрагмент («A49», «A49MI», «A49MQ», «A49ML», «A49MF» или «A49MV»), содержащий часть тяжелой цепи, содержащую переменный домен тяжелой цепи (SEQ ID NO:87 или SEQ ID NO:191) и домен CH1, и часть легкой цепи, содержащую переменный домен легкой цепи (SEQ ID NO:88) и константный домен легкой цепи, при этом переменный домен тяжелой цепи соединен с доменом CH1, а домен CH1 соединен с Fc-доменом. Последовательности CDR подчеркнуты.

[322] В каждом из примеров Fc-домен, связанный с CD33-связывающим scFv, содержит замены Q347R, D399V и F405T для образования гетеродимера с Fc-доменом, связанным с Fab, содержащим замены K360E и K409W. Эти замены в Fc-доменах выделены жирным шрифтом и подчеркнуты в последовательностях, описанных ниже. Альтернативно, в иллюстративном варианте осуществления Fc-домен, связанный с

NKG2D-связывающим Fab-фрагментом, включает мутации Q347R, D399V и F405T, а Fc-домен, связанный с CD33-связывающим scFv, содержит соответствующие мутации K360E и K409W для образования гетеродимера.

[323] Кроме того, Fc-домен, связанный с CD33-связывающим scFv, содержит замену S354C, а Fc-домен, связанный с Fab, содержит замену Y349C, тем самым стабилизируя взаимодействие между двумя Fc-доменами через мостик S-S. Эти замены в доменах Fc выделены жирным шрифтом, курсивом и подчеркнуты в приведенных ниже последовательностях.

[324] Альтернативно, в иллюстративном варианте осуществления Fc-домен, связанный с NKG2D-связывающим Fab-фрагментом, включает замену S354C в домене СНЗ, который образует дисульфидную связь с заменой Y349C на Fc, связанном с CD33-связывающим scFv.

[325] CD33-связывающий scFv по настоящему изобретению может включать переменный домен тяжелой цепи, связанный с переменным доменом легкой цепи линкером (G4S)₄. ScFv связан с Fc-доменом через шарнир, содержащий Ala-Ser (выделен жирным и подчеркнут). SEQ ID NO: 188, 198 и 206-223 представляют собой иллюстративные последовательности таких CD33-связывающих полипептидов scFv. V_L и V_H, содержащиеся в scFv (например, SEQ ID NO: 188, 198 или 206-223), содержат мостик S-S 100V_L-44V_H (в результате замен G100C и G44C соответственно) (цистеиновые остатки выделены жирным курсивом и подчеркнуты в последовательностях, представленных ниже). (G4S)₄ представляет собой выделенную жирным шрифтом последовательность GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [SEQ ID NO: 186] в SEQ ID NO: 188, 198 и 206-243.

[326] Иллюстративные последовательности CD33-связывающих scFv, связанных с Fc-доменом через шарнир, содержащий Ala-Ser, представлены ниже.

scFv (LC-HC)-Fc Ab1 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQYQYESFPTFGCGTKVEIK**GGGGSGGGGS**
GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKCLEW
 VANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYD
 SSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSSASDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO: 224]

scFv (HC-LC)-Fc Ab1 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKCLEWVANIKQ
 DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYDSSGYFV
 YYGMDVWGQGTTVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**DIQMTQSPSTLSASVGDRV
 TITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD
DFATYYCQYQYESFPTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS

RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:225]

scFv (LC-HC)-Fc Ab2 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLES
 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQLESYPLTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLE
 WVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAG
 ELDVWGQGTMTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
 VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
 TQKSLSLSPG [SEQ ID NO:226]

scFv (HC-LC)-Fc Ab2 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWVANIKQ
 DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ
 GTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSI
 SWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQ
 LESYPLTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:227]

scFv (LC-HC)-Fc H76 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLES
 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYDDLPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKCLE
 WVSIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPY
DSSGYFVYGMVDVWGQGTTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
 SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:197]

scFv (HC-LC)-Fc H76 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKCLEWVSIVGSG
GESTYFADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVY
YGMVDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVT
 ITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD
 DFATYYCQQYDDLPTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI

SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:228]

scFc (LC-HC)-Fc H76 (замены K360E, K409W и Y349C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYKASSLES
 GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQOYDDLPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKCLE
 WVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYY
DSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
 LPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 [SEQ ID NO:243]

scFv (LC-HC)-Fc Ab4 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG
 SNRASGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGCGTKVEIKGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSYYMHVVR
 QAPGQCLEWMGMINPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED
 TAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
 VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:229]

scFv (HC-LC)-Fc Ab4 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSYYMHVVRQAPGQCLEWMGMI
 NPSWGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED
 TAVYYCAREAADGFVGERYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
 DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG
 SNRASGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQDVALPITFGCGTKVEIKA
SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:230]

scFv (LC-HC)-Fc 107 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYEASSLES
 GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQOQSYPITFGCGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKC

LEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:187]

scFv (HC-LC)-Fc 107 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKCLEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFRSGSGSGTEFTLTISSLPDDFATYYCQQSOSYPPITFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:231]

scFc (LC-HC)-Fc 107 (замены K360E, K409W и Y349C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFRSGSGSGTEFTLTISSLPDDFATYYCQQSOSYPPITFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGGSGGGGSEEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKCLEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNKGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:242]

scFv (LC-HC)-Fc Ab6 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFRSGSGSGTEFTLTISSLPDDFATYYCQQSOSYPPITFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGGSGGGGSEEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKCLEWVATIKRDGSEKGYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQGTMTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:232]

scFv (HC-LC)-Fc Ab6 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPSYWMSWVRQAPGKCLEWVATIKR

DGSEKGYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGG
 GTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQIS
 SWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ
 SQSYPPITFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNH
 YTQKLSLSLSPG [SEQ ID NO:233]

scFv (LC-HC)-Fc Ab7 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

DIQTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAHSYPLTFGCGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQ
CLEWMGIINPSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARGAG
 YDDEDMDVWGKGT TTVTVSSASDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA
 LHNHYTQKLSLSLSPG [SEQ ID NO:234]

scFv (HC-LC)-Fc Ab7 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGTYYMHWVRQAPGQCLEWMGIIN
 PSRGSTVYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARGAGYDDEDMDV
 WGKGT TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS
 QGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY
 YCQQAHSYPLTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA
 LHNHYTQKLSLSLSPG [SEQ ID NO:235]

scFv (LC-HC)-Fc Ab8 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

DIQTQSPSTLSASVGDRVTITCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKS
 GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYDDLPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLE
 WVSSISSSSSEGIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYD
 SSGYFVYYGMDVWGQGT TTVTVSSASDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM
 HEALHNHYTQKLSLSLSPG [SEQ ID NO:236]

scFv (HC-LC)-Fc Ab8 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSSISSSS

EGIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYYDSSGYFVYY
 GMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTI
 TCRASNSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD
 FATYYCQQYDDLPTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:237]

scFv (LC-HC)-Fc Ab9 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLK
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQVYDTPLTFGCGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCL
 EWWANINTDGSEVYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGP
 GIAYQGHFDYWGQGTTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:238]

scFv (HC-LC)-Fc Ab9 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKCLEWWANINT
 DGSEVYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGP
 GIAYQGHFDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRA
 SQVIYSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY
 YCQQVYDTPLTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
 ETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPG [SEQ ID NO:239]

scFv (LC-HC)-Fc Ab10 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
 TGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYDNLPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKCLE
 WIGSIGYSGTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGM
 DVWGQGTTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNGQPENNYKTTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPG [SEQ ID NO:240]

scFv (HC-LC)-Fc Ab10 (замены Q347R, D399V, F405T u S354C)

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKCLEWIGSIGYS

GTYYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQG
 TTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYS
 YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQY
 DNLPTFGCGTKVEIKASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPG [SEQ ID NO:241]

[327] TriNKET по настоящему раскрытию представляет собой A49-F3'-TriNKET-107, содержащий первую полипептидную цепь, называемую «scFv-Fc 107», которая содержит CD33-связывающий scFv, связанный с Fc-доменом через линкер Ala-Ser; вторую полипептидную цепь, называемую «VH-CH1-Fc A49», которая содержит нацеленную на NKG2D тяжелую цепь; и третью полипептидную цепь, называемую «VL-CL A49», которая включает легкую цепь, нацеленную на NKG2D. Аминокислотная последовательность scFv-Fc 107 содержит:

scFv (LC-HC)-Fc 107 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYEASSLES
 GVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGCGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKC
 LEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNA
GELDVWGQGTMTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:187]

[328] Аминокислотная последовательность scFv-части scFv-Fc 107 содержит:

107 scFv

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYEASSLES
 GVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSQSYPPITFGCGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKC
 LEWVATIKQDGSEKSYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNA
GELDVWGQGTMTVTVSS

[SEQ ID NO:188]

[329] VH-CH1-Fc A49 содержит VH A49 [SEQ ID NO:87], связанный с доменом CH1 и Fc-доменом (включая шарнирную область, домены CH2 и CH3). Аминокислотная последовательность VH-CH1-Fc A49 содержит:

VH-CH1-Fc A49 (замены K360E, K409W и Y349C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSYSSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS
SYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW

GQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
 REPQVCTLPPSRDELTEENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS
 FFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:189]

VH-CH1-Fc A49 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS
 SYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW
 GQGLTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
 NKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
 L [SEQ ID NO:244]

[330] VL-CL A49 содержит VL A49 [SEQ ID NO:88], связанный с константным доменом легкой цепи (CL). Аминокислотная последовательность VL-CL A49 содержит:

VL-CL A49

DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAASSLQ
SGVPSRFSSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
 SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[SEQ ID NO:190]

[331] Другой TriNKET по настоящему раскрытию представляет собой A49MI-F3'-TriNKET-107, содержащий первую полипептидную цепь, называемую «scFv-Fc 107», как описано выше [SEQ ID NO:187]; вторую полипептидную цепь, называемую «VH-CH1-Fc A49MI», которая содержит нацеленную на NKG2D тяжелую цепь с Fc-доменом; и третью полипептидную цепь, называемую «VL-CL A49», как описано выше [SEQ ID NO:190]. A49MI-F3'-TriNKET-107 идентичен A49-F3'-TriNKET-107, за исключением замены I на M в CDR3 VH, нацеленного на NKG2D. Эта замена выделена жирным шрифтом и курсивом (и подчеркнута, потому что она является частью CDR) в последовательности ниже. VH-CH1-Fc A49MI содержит VH A49MI [SEQ ID NO:191], связанный с доменом CH1 и Fc-доменом (включая шарнирную область, домены CH2 и CH3). Аминокислотная последовательность VH-CH1-Fc A49MI содержит:

VH-CH1-Fc A49MI (замены K360E, K409W и Y349C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS
SYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPIGAAAGWFDPWG
 QGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
 PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVCTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:196]

VH-CH1-Fc A49M1 (замены Q347R, D399V, F405T и S354C)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS**CAASGFTFSSYS**MNWVRQAPGKGLEWVSS**IS**SSSS
SYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARGAPIGAAAGW**FDPWG
QGTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPV**L**YSDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

[SEQ ID NO:245]

[332] Другой TriNKET по настоящему раскрытию представляет собой A49-F3'-TriNKET-107(si), содержащий первую полипептидную цепь, называемую «scFv-Fc (si) 107», которая содержит CD33-связывающий scFv, связанный с молчащим Fc-доменом через линкер Ala-Ser; вторую полипептидную цепь, называемую «VH-CH1-Fc (si) A49», которая содержит нацеленную на NKG2D тяжелую цепь с молчащим Fc-доменом; и третью полипептидную цепь, называемую «VL-CL A49», как описано выше [SEQ ID NO: 190]. A49-F3'-TriNKET-107(si) идентичен A49-F3'-TriNKET-107, за исключением замен L234A, L235A и P329A в обоих Fc-доменах. Эти замены выделены жирным шрифтом и курсивом в двух последовательностях ниже. Аминокислотная последовательность scFv-Fc(si) 107 содержит:

scFv-Fc 107

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ**S**ISS**W**LAWYQQKPGKAPKLLIYE**ASSLES**
GVPSRFGSGSGTEFTLTIS**SLQ**PDFATYYC**Q**QS**S**YPPITFG**C**GTKVEIK**GGGGSGGG**
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFGS**YWMSWVRQAPGK**C**
LEWVATIK**Q**DGSEKSY**VDS**VKGRFTISR**DNAKNSLYLQMN**SLRAEDTAVYYC**AR**PL**NA**
GELDVWGQGTMTVTVSS**AS**DKTHTCPPCPA**EA**AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKAL**G**APIEKTISKAKGQPREP**R**VYTLPP**C**RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPV**L**YSDGSF**T**LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:204]

[333] Аминокислотная последовательность scFv-части scFv-Fc(si) 107 идентична аминокислотной последовательности scFv-части scFv-Fc 107, как описано выше [SEQ ID NO:188].

[334] Аминокислотная последовательность VH-CH1-Fc(si) A49 содержит:

VH-CH1-Fc(si) A49

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLS**CAASGFTFSSYS**MNWVRQAPGKGLEWVSS**IS**SSSS
SYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN**SLRAEDTAVYYCARGAP**MGAAAGW**FDPW**

GQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
 PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQP
 REPQVCTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS
 FFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:205]

[335] Другой TriNKET по настоящему раскрытию представляет собой A49-F3'-TriNKET-H76, содержащий первую полипептидную цепь, называемую «scFv-Fc H76», которая содержит CD33-связывающий scFv, связанный с Fc-доменом через линкер Ala-Ser; вторую полипептидную цепь, называемую «VH-CH1-Fc A49», как описано выше [SEQ ID NO:189]; ; и третью полипептидную цепь, называемую «VL-CL A49», как описано выше [SEQ ID NO:190]. Аминокислотная последовательность scFv-Fc H76 содержит:

scFv-Fc H76

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLES
 GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQOYDDLPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKCLE
 WVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYY
DSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
 SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:197]

[336] Аминокислотная последовательность scFv-части scFv-Fc H76 содержит:

H76 scFv

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLES
 GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQOYDDLPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGG
SGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYTMSWVRQAPGKCLE
 WVSAIVGSGESTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGPYY
DSSGYFVYYGMDVWGQGTTVTVSS

[SEQ ID NO:198]

[337] В других вариантах осуществления настоящего раскрытия CD33-связывающий scFv мультиспецифического связывающего белка (например, TriNKET) содержит CDR1, CDR2 и CDR3 переменного домена тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 переменного домена легкой цепи любого из антител, представленных в таблице 1. В определенных вариантах осуществления аминокислотная последовательность переменного домена тяжелой цепи идентична последовательности VH антитела в таблице 1, за исключением замены Cys в положении 44, а аминокислотная

последовательность переменного домена легкой цепи идентична последовательности VL того же антитела, за исключением замены Cys в положении 100. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи соединен с переменным доменом легкой цепи линкером (G4S)₄. Переменный домен тяжелой цепи может быть N-концевым к переменному домену легкой цепи или C-концевым к переменному домену легкой цепи. ScFv связан с Fc-доменом через шарнир, содержащий Ala-Ser.

[338] Описанные выше мультиспецифические связывающие белки могут быть получены с использованием технологии рекомбинантной ДНК, хорошо известной специалисту в данной области техники. Например, первая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая первую тяжелую цепь иммуноглобулина, может быть клонирована в первый вектор экспрессии; вторая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вторую тяжелую цепь иммуноглобулина, можно клонировать во второй вектор экспрессии; третья последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая первую легкую цепь иммуноглобулина, может быть клонирована в третий вектор экспрессии; четвертая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вторую легкую цепь иммуноглобулина, может быть клонирована в четвертый вектор экспрессии; первый, второй, третий и четвертый векторы экспрессии могут быть стабильно трансфицированы вместе в клетки-хозяева для получения мультимерных белков.

[339] Для достижения наивысшего выхода мультиспецифических связывающих белков можно исследовать различные соотношения первого, второго, третьего и четвертого векторов экспрессии для определения оптимального соотношения для трансфекции в клетки-хозяева. После трансфекции отдельные клоны могут быть выделены для создания банка клеток с использованием способов, известных в данной области техники, таких как ограниченное разведение, ELISA, FACS, микроскопия или Clonепix.

[340] Клоны можно культивировать в условиях, подходящих для масштабирования биореактора и поддержания экспрессии мультиспецифического белка. Мультиспецифические связывающие белки могут быть выделены и очищены с использованием способов, известных в данной области техники, включая центрифугирование, глубинную фильтрацию, лизис клеток, гомогенизацию, замораживание-размораживание, аффинную очистку, гель-фильтрацию, ионообменную хроматографию, обменную хроматографию с гидрофобным взаимодействием и хроматографию со смешанным режимом.

[341] В определенных вариантах осуществления антитело связывает CD33 с K_D, равным 20 нМ, 15 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ или ниже, как измерено с использованием стандартных анализов связывания, например, поверхностного плазмонного резонанса или биослойной интерферометрии. В определенных вариантах осуществления антитело связывает EB13 из жидкости, ткани и/или клетки организма субъекта.

[342] В данной области техники известны конкурентные анализы для определения

того, связывается ли антитело с тем же эпитопом, что описанное антитело, например, антитело Ab1, антитело Ab2, антитело Ab3, антитело Ab4 или антитело Ab5, или конкурирует за связывание с ним. Иллюстративные конкурентные анализы включают иммуноанализы (например, анализы ELISA, анализы RIA), поверхностный плазмонный резонанс (например, анализ BIAcore), биослойную интерферометрию и проточную цитометрию.

[343] Обычно конкурентный анализ включает использование антигена (например, белка CD33 человека или его фрагмента), связанного с твердой поверхностью или экспрессированного на поверхности клетки, тестируемое CD33-связывающее антитело и эталонного антитела. Эталонное антитело мечено, а тестируемое антитело немечено. Конкурентное ингибирование измеряется путем определения количества меченого эталонного антитела, связанного с твердой поверхностью или клетками в присутствии тестируемого антитела. Обычно тестируемое антитело присутствует в избытке (например, 1x, 5x, 10x, 20x или 100x). Антитела, идентифицируемые в конкурентном анализе (например, конкурирующие антитела), включают антитела, связывающиеся с тем же эпитопом или аналогичными (например, перекрывающимися) эпитопами, что и эталонные антитела, и антитела, связывающиеся со смежным эпитопом, расположенным достаточно близко к эпитопу, связываемому эталонным антителом, для появления стерического затруднения.

[344] Конкурентный анализ можно проводить в обоих направлениях, чтобы гарантировать, что присутствие метки не препятствует связыванию или иным образом не ингибирует его. Например, в первом направлении эталонное антитело мечено, а тестируемое антитело немечено, а во втором направлении тестируемое антитело мечено, а эталонное антитело немечено.

[345] Тестируемое антитело конкурирует с эталонным антителом за специфическое связывание с антигеном, если избыток одного антитела (например, 1x, 5x, 10x, 20x или 100x) ингибирует связывание другого антитела, например, по меньшей мере на 50%, 75%, 90%, 95% или 99%, как измерено в анализе конкурентного связывания.

[346] Два антитела могут быть определены как связывающиеся с одним и тем же эпитопом, если практически все аминокислотные мутации в антигене, которые снижают или устраняют связывание одного антитела, снижают или устраняют связывание другого. Два антитела могут быть определены как связывающиеся с перекрывающимися эпитопами, если только подмножество аминокислотных мутаций, которые снижают или устраняют связывание одного антитела, снижают или устраняют связывание другого.

[347] Антитела, описанные в настоящем документе, могут быть дополнительно оптимизированы (например, с аффинно-зрелыми) для улучшения биохимических характеристик, включая аффинность и/или специфичность, улучшения биофизических свойств, включая агрегацию, стабильность, осаждение и/или неспецифические взаимодействия и/или снижения иммуногенности. Процедуры созревания аффинности известны специалистам в данной области техники. Например, разнообразие может быть

внесено в тяжелую цепь иммуноглобулина и/или легкую цепь иммуноглобулина путем перетасовки ДНК, перетасовки цепей, перетасовки CDR, случайного мутагенеза и/или сайт-специфического мутагенеза.

[348] В определенных вариантах осуществления выделенные человеческие антитела содержат одну или более соматических мутаций. В этих случаях антитела могут быть модифицированы до последовательности зародышевой линии человека для оптимизации антитела (например, с помощью процесса, называемого модифицированием на уровне генов зародышевой линии).

[349] Как правило, оптимизированное антитело имеет по меньшей мере такую же или практически такую же аффинность к антигену, что и неоптимизированное (или родительское) антитело, из которого оно было получено. Предпочтительно оптимизированное антитело имеет более высокую аффинность к антигену при сравнении с исходным антителом.

[350] Если антитело предназначено для использования в качестве терапевтического агента, оно может быть конъюгировано с эффекторным агентом, таким как низкомолекулярный токсин или радионуклид с использованием стандартных химических методов конъюгации *in vitro*. Если эффекторный агент представляет собой полипептид, антитело может быть химически конъюгировано с эффектором или присоединено к эффектору в виде слитого белка. Конструирование слитых белков находится в пределах компетенции специалиста в данной области техники.

[351] Антитело может быть конъюгировано с эффекторным фрагментом, таким как низкомолекулярный токсин или радионуклид с использованием стандартных химических методов конъюгации *in vitro*. Если эффекторный фрагмент представляет собой полипептид, антитело может быть химически конъюгировано с эффектором или присоединено к эффектору в виде слитого белка. Конструирование слитых белков находится в пределах компетенции специалиста в данной области техники.

[352] В определенных вариантах осуществления белок (например, мультиспецифический связывающий белок) по настоящему раскрытию по существу не интернализуется CD33-экспрессирующей клеткой. Низкий уровень интернализации может улучшить фармакокинетику белка, тем самым снижая дозу, необходимую для взаимодействия CD33-экспрессирующих клеток-мишеней с эффекторными клетками (например, NK-клетками). Интернализация может быть измерена любым способом, известным в данной области техники, например способами, описанными в примерах 5 и 10 настоящего раскрытия. Например, в определенных вариантах осуществления интернализация белка (например, мультиспецифического связывающего белка) клетками EOL-1 составляет менее 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% после двух-часовой инкубации, как оценено описанными в данном документе способами. В определенных вариантах осуществления интернализация белка (например, мультиспецифического связывающего белка) клетками EOL-1 составляет менее 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% после 24-часовой инкубации, как оценено описанными в данном документе

способами. В определенных вариантах осуществления интернализация белка (например, мультиспецифического связывающего белка) клетками Molm-13 составляет менее 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% после двух-часовой инкубации, как оценено описанными в данном документе способами.

[353] Клетки KHYG-1 экспрессируют поверхностный NKG2D, но не экспрессируют CD16. В определенных вариантах осуществления TriNKET-опосредованное уничтожение клеток Molm-13 и THP-1 зависит от NKG2D-опосредованной активации эффекторных клеток KHYG-1. В определенных вариантах осуществления TriNKET по настоящему изобретению опосредуют уничтожение Molm-13 эффекторными клетками KHYG-1 (фиг. 15A), EOL-1 (фиг. 16) и THP-1 (фиг. 17A) линии клеток-мишеней ОМЛ человека.

[354] В определенных вариантах осуществления TriNKET по настоящему раскрытию опосредуют цитотоксичность покоящихся НК-клеток человека против клеток Molm-13 или THP-1 ОМЛ человека. На Фиг. 15B и 38A показано, что TriNKET по настоящему изобретению опосредуют уничтожение покоящимися НК-клетками человека клетки Molm-13 ОМЛ человека. Отношение покоящихся эффекторных НК-клеток человека (E) к клеткам-мишеням (T) (E:T) составляло 10:1 на фиг. 15B и 5:1 на фиг. 38A. Отношение E:T может отражать различия в максимальном % лизиса.

[355] В определенных вариантах осуществления TriNKET по настоящему раскрытию опосредуют уничтожение покоящимися НК-клетками человека клеток EOL-1 ОМЛ человека. На Фиг. 38B показано, что TriNKET опосредуют уничтожение покоящимися НК-клетками человека клеток EOL-1 при E:T, равном 5:1. В определенных вариантах осуществления TriNKET по настоящему раскрытию опосредуют уничтожение покоящимися человеческими НК-клетками клеток-мишеней THP-1, которые экспрессируют высокоаффинный FcγRI. На фиг. 17B, 38C и 38D показано, что TriNKET опосредуют уничтожение покоящимися НК-клетками клеток THP-1 ОМЛ человека с использованием E:T, равного 5:1.

[356] В определенных вариантах осуществления TriNKET по настоящему раскрытию опосредуют уничтожение CD8⁺ Т-клетками клеток-мишеней Molm-13. На фиг. 40A-40B показано, что TriNKET опосредуют уничтожение CD8⁺ Т-клетками человека клеток Molm-13 при E:T, равном 50:1.

Белок, содержащий антигенсвязывающий сайт, который конкурирует с CD33-связывающими сайтами, описанными в данном документе

[357] В одном аспекте настоящего изобретения предложен белок, который включает антигенсвязывающий сайт, который конкурирует с CD33-связывающими сайтами, описанными в данном документе, за связывание с CD33. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен белок, который включает антигенсвязывающий сайт, который конкурирует за связывание с CD33 человека и яванского макака с антителом, которое включает тяжелую цепь антитела, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1 и легкую цепь антитела, имеющую

цепь антитела, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[366] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен белок, который включает антигенсвязывающий сайт, который конкурирует за связывание с CD33 человека и яванского макака с антителом, которое включает тяжелую цепь антитела, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19 и легкую цепь антитела, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20.

[367] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт белка, который конкурирует с CD33-связывающими сайтами, включает переменный домен тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1 и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:2. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт белка, который конкурирует с CD33-связывающими сайтами, включает переменный домен тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3 и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:4.

[368] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт белка, который конкурирует с CD33-связывающими сайтами, включает переменный домен тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5 и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:6.

[369] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт белка, который конкурирует с CD33-связывающими сайтами, включает переменный домен тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:8.

[370] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт белка, который конкурирует с CD33-связывающими сайтами, включает переменный домен

тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19 и переменный домен легкой цепи антитела, который включает аминокислотную последовательность по меньшей мере на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO:20.

[376] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен белок, который включает антигенсвязывающий сайт, который конкурирует за связывание с CD33 человека и яванского макака с антителом, которое включает антигенсвязывающий сайт, связывающий опухоль-ассоциированный антиген.

[377] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен белок, который включает антигенсвязывающий сайт, который конкурирует за связывание с CD33 человека и яванского макака с антителом, которое включает константную область антитела или его часть, способную связывать CD16.

T-клетки CAR, CD33/CD3-направленные биспецифические активаторы T-клеток, иммуноцитокнины, конъюгаты антитело-лекарственное средство и иммунотоксины

[378] В другом аспекте настоящего раскрытия предложена молекула или комплекс, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, как описано в данном документе. Иллюстративные молекулы или комплексы включают, но не ограничиваются ими, химерные антигенные рецепторы (CAR), активаторы T-клеток (например, CD33/CD3-направленные биспецифические активаторы T-клеток), иммуноцитокнины, конъюгаты антитело-лекарственное средство и иммунотоксины.

[379] Может быть использован любой антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, как описано в данном документе, включая, но не ограничиваясь, антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, как описано в разделе I. Антигенсвязывающий сайт. В определенных вариантах осуществления аминокислотная последовательность(и) антигенсвязывающего сайта, который связывает CD33, представлены в таблице 1. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, представляет собой scFv. В определенных вариантах осуществления scFv содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100%) идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:460, SEQ ID

NO:461, SEQ ID NO:462, SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464, SEQ ID NO:465, SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467, SEQ ID NO:468, SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470, SEQ ID NO:471, SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473, SEQ ID NO:474, SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476, SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479, SEQ ID NO:480, SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482, SEQ ID NO:483 и SEQ ID NO:484. В определенных вариантах осуществления scFv содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:447, SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449, SEQ ID NO:450, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455, SEQ ID NO:456, SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461, SEQ ID NO:462, SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464, SEQ ID NO:465, SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467, SEQ ID NO:468, SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470, SEQ ID NO:471, SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473, SEQ ID NO:474, SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476, SEQ ID NO:477, SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479, SEQ ID NO:480, SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482, SEQ ID NO:483 и SEQ ID NO:484.

[380] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:181, 46 и 182, соответственно; и переменный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:48, 49 и 50, соответственно. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9; и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 188.

[381] В других вариантах осуществления любого из вышеперечисленных аспектов в этом подразделе антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:183, 34 и 184, соответственно; и переменный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными

последовательностями SEQ ID NO:36, 185 и 38, соответственно. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит переменный домен тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%), идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5; и переменный домен легкой цепи с аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт содержит scFv, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 198.

Химерные антигенные рецепторы (CAR)

[382] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен CD33-нацеленный CAR, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, как описано в данном документе (см., например, таблицу 1). CD33-нацеленный CAR может содержать Fab-фрагмент или scFv.

[383] Термин «химерный антигенный рецептор» или альтернативно «CAR» относится к рекомбинантной полипептидной конструкции, содержащей по меньшей мере внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий функциональный сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы (также называемый в данном документе «первичным сигнальным доменом»).

[384] Соответственно, в определенных вариантах осуществления CAR включает внеклеточный антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, как описано в данном документе, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен. В определенных вариантах осуществления CAR дополнительно содержит один или более функциональных сигнальных доменов, полученных из по меньшей мере одной костимулирующей молекулы (также называемой «костимулирующим сигнальным доменом»).

[385] В одном варианте осуществления CAR содержит химерный слитый белок, содержащий CD33-связывающий домен (например, CD33-связывающий scFv-домен), содержащий переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, указанные в таблице 1 как внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен. В одном варианте осуществления CAR содержит химерный слитый белок, содержащий CD33-связывающий домен (например, CD33-связывающий scFv-домен), содержащий переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, указанные в таблице 1 как внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий сигнальный домен и первичный сигнальный домен. В одном аспекте CAR содержит химерный слитый белок,

содержащий CD33-связывающий домен (например, CD33-связывающий scFv-домен), содержащий переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, указанные в таблице 1 как внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий два костимулирующих сигнальных домена и первичный сигнальный домен. В одном варианте осуществления CAR содержит химерный слитый белок, содержащий CD33-связывающий домен, переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, указанные в таблице 1 как внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, содержащий по меньшей мере два костимулирующих сигнальных домена и первичный сигнальный домен.

[386] Что касается трансмембранного домена, в различных вариантах осуществления, CAR сконструирован так, чтобы содержать трансмембранный домен, который слит с внеклеточным доменом CAR. В одном варианте осуществления трансмембранный домен представляет собой домен, который естественным образом связан с одним из доменов в CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен может быть выбран или модифицирован путем аминокислотной замены, чтобы избежать связывания таких доменов с трансмембранными доменами тех же или различных белков поверхностной мембраны, чтобы минимизировать взаимодействия с другими членами рецепторного комплекса. В другом варианте осуществления трансмембранный домен способен гомодимеризоваться с другим CAR на поверхности Т-клеток CAR. В другом варианте осуществления аминокислотная последовательность трансмембранного домена может быть модифицирована или заменена таким образом, чтобы минимизировать взаимодействия со связывающими доменами нативного связывающего партнера, присутствующего в той же Т-клетке CAR.

[387] Трансмембранный домен может быть получен из любого природного мембраносвязанного или трансмембранного белка. В одном варианте осуществления трансмембранная область способна передавать сигнал внутриклеточному домену(доменам) всякий раз, когда CAR связывается с мишенью. В определенных вариантах осуществления трансмембранный домен содержит трансмембранную(ые) область(и) одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из α -цепи TCR, β -цепи TCR, ζ -цепи TCR, CD28, CD3 ϵ , CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154. В определенных вариантах осуществления трансмембранный домен содержит трансмембранную(ые) область(и) одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R β , IL2R γ , IL7R α , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100

(SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D и NKG2C.

[388] Внеклеточный CD33-связывающий домен (например, CD33-связывающий scFv-домен) может быть связан с трансмембранным доменом посредством шарнирной области. Могут использоваться различные шарниры, включая, но не ограничиваясь ими, шарнир человеческого Ig (иммуноглобулина) (например, шарнир IgG4, шарнир IgD), линкер Gly-Ser, линкер (G₄S)₄, шарнир KIR2DS2 и шарнир CD8a.

[389] Внутриклеточный сигнальный домен CAR по изобретению отвечает за активацию по меньшей мере одной из специализированных функций иммунной клетки (например, цитолитической активности или хелперной активности, включая секрецию цитокинов, Т-клетки), в которую был помещен CAR. Таким образом, в контексте данного документа термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к части белка, который трансдуцирует сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение специализированной функции. Хотя обычно может использоваться весь внутриклеточный сигнальный домен, во многих случаях нет необходимости использовать всю цепь. В той степени, в которой используется усеченная часть внутриклеточного сигнального домена, такая усеченная часть может использоваться вместо интактной цепи до тех пор, пока она трансдуцирует сигнал эффекторной функции. Таким образом, термин «внутриклеточный сигнальный домен» включает любую усеченную часть внутриклеточного сигнального домена, достаточную для трансдукции сигнала эффекторной функции.

[390] Внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит первичный сигнальный домен (т.е. функциональный сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы) и один или более костимулирующих сигнальных доменов (т.е. функциональных сигнальных доменов, полученных из по меньшей мере одной костимулирующей молекулы).

[391] В контексте данного документа термин «стимулирующая молекула» относится к молекуле, экспрессируемой иммунной клеткой, например, Т-клеткой, НК-клеткой или В-клеткой, которые обеспечивают цитоплазматическую сигнальную последовательность(последовательности), которые регулируют активацию иммунной клетки стимулирующим образом по меньшей мере для некоторых аспектов сигнального пути иммунных клеток. В одном варианте осуществления сигнал представляет собой первичный сигнал, который инициируется, например, связыванием комплекса TCR/CD3 с молекулой МНС, загруженной пептидом, и который приводит к опосредованию ответа Т-клеток, включая, но не ограничиваясь этим, к пролиферации, активации, дифференцировке и т. п.

[392] Первичные сигнальные домены, которые действуют стимулирующим образом, могут содержать сигнальные мотивы, которые известны как тирозиновые мотивы активации иммунорецепторов или ITAM. Примеры ITAM, содержащих домены первичной внутриклеточной сигнализации, которые предназначены для конкретного применения в настоящем изобретении, включают последовательности, полученные из

CD3 дзета, общего FcR гамма (FCER1G), Fc гамма R1a, FcR бета (Fc Epsilon R1b), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и DAP12. В одном варианте осуществления первичный сигнальный домен в любом одном или более CAR по изобретению содержит цитоплазматическую сигнальную последовательность, полученную из CD3-дзета.

[393] В некоторых вариантах осуществления первичный сигнальный домен представляет собой функциональный сигнальный домен TCR дзета, FcR гамма, FcR бета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD66d, 4-1BB, и/или CD3-дзета. В варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен CD3 дзета, общий FcR гамма (FCER1G), Fc гамма R1a, FcR бета (Fc Epsilon R1b), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и/или DAP12. В конкретном варианте осуществления первичный сигнальный домен представляет собой функциональный сигнальный домен дзета-цепи, ассоциированный с комплексом T-клеточного рецептора.

[394] В контексте данного документа термин «костимулирующая молекула» относится к распознаваемому партнеру по связыванию на T-клетке, который специфически связывается с костимулирующим лигандом, опосредуя, таким образом, костимулирующий ответ T-клетки, такой как, помимо прочего, пролиферация. Костимулирующая молекула представляет собой молекулу клеточной поверхности, отличающуюся от рецептора антигена или его лигандов, которая требуется для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, антиген-1, ассоциированный с функцией лимфоцитов (LFA-1, CD11a/CD18), CD2, CD7, CD258. (LIGHT), NKG2C, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD83, и т. п. Дополнительные примеры таких костимулирующих молекул включают CD5, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8 альфа, CD8 бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp и лиганд, который специфически связывается с CD83. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен CAR представляет собой функциональный сигнальный домен костимулирующей молекулы, описанной в данном документе, например, OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, лиганд, который связывается с CD83, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS и 4-1BB (CD137) или любой их комбинацией.

[395] В контексте данного документа термин «сигнальный домен» относится к функциональной части белка, который действует путем передачи информации внутри клетки, регулируя клеточную активность через определенные сигнальные пути, генерируя вторичные мессенджеры или действуя как эффекторы, отвечая на такие мессенджеры.

[396] Цитоплазматические сигнальные последовательности в цитоплазматической сигнальной части CAR по изобретению могут быть связаны друг с другом в случайном или заданном порядке. Необязательно, короткий олиго- или полипептидный линкер, например, длиной от 2 до 10 аминокислот, может образовывать связь.

[397] В другом аспекте настоящего изобретения предложена нуклеиновая кислота, кодирующая CAR, нацеленный на CD33, описанный в данном документе. Нуклеиновая кислота применяется для экспрессии CAR в эффекторной клетке (например, Т-клетке) путем введения нуклеиновой кислоты в клетку.

[398] Иллюстративные последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие внеклеточные части CAR, описаны в данном документе, например, как SEQ ID NO: 246-265. В последовательность могут быть внесены модификации для создания эквивалентного или улучшенного варианта последовательности нуклеиновых кислот, например, путем изменения одного или более кодонов в соответствии с таблицей вырожденности кодонов. Таблица вырожденности кодона ДНК представлена в таблице 10.

Таблица 10. Кодоны аминокислот			
Аминокислоты	Однобуквенный код	Трехбуквенный код	Кодоны
Аланин	A	Ala	GC GC GC GC A C G U
Цистеин	C	Cys	UG UG C U
Аспарагиновая кислота	D	Asp	GA GA C U
Глутаминовая кислота	E	Glu	GA GA A G
Фенилаланин	F	Phe	UU UU C U
Глицин	G	Gly	GG GG GG GG A C G U
Гистидин	H	His	CA CA C U
Изолейцин	I	Iso	AU AU AU

			A C U
Лизин	K	Lys	AA AA A G
Лейцин	L	Leu	UU UU CU CU CU CU A G A C G U
Метионин	M	Met	AU G
Аспаргин	N	Asn	AA AA C U
Пролин	P	Pro	CC CC CC CC A C G U
Глутамин	Q	Gln	CA CA A G
Аргинин	R	Arg	AG AG CG CG CG CG A G A C G U
Серин	S	Ser	AG AG UC UC UC UC C U A C G U
Треонин	T	Thr	AC AC AC AC A C G U
Валин	V	Val	GU GU GU GU A C G U
Триптофан	W	Trp	UG G
Тирозин	Y	Tyr	UA UA C U

[399] В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой молекулу ДНК (например, молекулу кДНК). В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность регуляции экспрессии (например, промотор и/или энхансер), функционально связанную с кодирующей последовательностью CAR. В определенных вариантах осуществления изобретения предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту. Вектор может быть вирусным вектором (например, вектором AAV, лентивирусным вектором или аденовирусным вектором) или невирусным вектором (например, плазмидой).

[400] В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой молекулу РНК (например, молекулу мРНК). Способ создания мРНК для использования в трансфекции может включать транскрипцию *in vitro* матрицы со

специально разработанными праймерами с последующим добавлением полиА для получения конструкции РНК, содержащей 3' и 5' нетранслируемые последовательности, 5'кэп и/или участок внутренней посадки рибосомы (IRES), нуклеиновую кислоту, подлежащую экспрессии, и полиА-хвост, как правило, длиной 50-2000 оснований. Молекула РНК может быть дополнительно модифицирована для повышения эффективности трансляции и/или стабильности, например, как раскрыто в патентах США № 8 278 036; 8 883 506 и 8 716 465. Полученные таким образом молекулы РНК могут эффективно трансфицировать различные типы клеток.

[401] В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота кодирует аминокислотную последовательность, содержащую сигнальный пептид на аминоконце CAR. Такой сигнальный пептид может способствовать локализации CAR на клеточной поверхности, когда он экспрессируется в эффекторной клетке и отщепляется от CAR во время клеточного процессинга. В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота кодирует аминокислотную последовательность, содержащую сигнальный пептид на N-конце внеклеточного CD33-связывающего домена (например, CD33-связывающего scFv-домена).

[402] РНК или ДНК могут быть введены в клетки-мишени с использованием любого из ряда различных способов, например, коммерчески доступных способов, которые включают, помимо прочего, электропорацию, трансфекцию, опосредованную катионными липосомами трансфекцию с использованием липофекции, инкапсуляцию полимерами, опосредованную пептидами трансфекцию или биологические системы доставки частиц, такие как «генные пушки» (см., например, Nishikawa, et al. Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001)).

[403] В другом аспекте настоящего изобретения предложена иммунная эффекторная клетка, экспрессирующая CAR, нацеленный на CD33. Также предложена иммунная эффекторная клетка, содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую CAR, нацеленный на CD33. Иммунные эффекторные клетки включают, помимо прочего, Т-клетки и NK-клетки. В определенных вариантах осуществления Т-клетка выбрана из CD8⁺ Т-клетки, CD4⁺ Т-клетки и NKT-клетки. Т-клетка или NK-клетка может быть первичной клеткой или клеточной линией.

[404] Иммунные эффекторные клетки могут быть получены из ряда источников, включая моноклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань вилочковой железы, ткань области инфекции, асциты, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли известными в данной области техники способами. Иммунные эффекторные клетки также можно дифференцировать *in vitro* от плюрипотентных или мультипотентных клеток (например, гемопоэтических стволовых клеток). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена плюрипотентная или мультипотентная клетка (например, гемопоэтическая стволовая клетка), экспрессирующая CAR, нацеленный на CD33, или содержащая описанную в данном документе нуклеиновую кислоту.

[405] В определенных вариантах осуществления иммунные эффекторныe клетки выделяют и/или очищают. Например, регуляторные Т-клетки могут быть удалены из популяции Т-клеток с использованием CD25-связывающего лиганда. Эффекторные клетки, экспрессирующие белок контрольной точки (например, PD-1, LAG-3 или TIM-3), могут быть удалены аналогичными способами. В определенных вариантах осуществления эффекторные клетки выделяют на стадии положительного отбора. Например, популяция Т-клеток может быть выделена путем инкубации с гранулами, конъюгированными с анти-CD3/анти-CD28. Другие маркеры клеточной поверхности, такие как IFN- γ , TNF-альфа, IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, гранзим В и перфорин также могут быть использованы для положительного отбора.

[406] Иммунные эффекторные клетки можно активировать и размножить, как правило, с использованием способов, известных в данной области техники, например, как описано в патентах США №№ 6 352 694; 6 534 055; 6 905 680; 6 692 964; 5 858 358; 6 887 466; 6 905 681; 7 144 575; 7 067 318; 7 172 869; 7 232 566; 7 175 843; 5 883 223; 6 905 874; 6 797 514; 6 867 041; и в публикациях патентных заявок США №№ 2006/0121005 и 2016/0340406. Например, в определенных вариантах осуществления Т-клетки можно размножить и/или активировать путем контакта с антителом к CD3 и антителом к CD28 в условиях, подходящих для стимуляции пролиферации Т-клеток. Клетки можно размножить в культуре в течение периода от нескольких часов (например, около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21 ч) до около 14 дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней). В одном варианте осуществления клетки размножают в течение периода от 4 до 9 дней. Для продолжительного культивирования клеток может быть желательным несколько циклов стимуляции (например, культивирование в течение периода 60 дней или более). В определенных вариантах осуществления клеточная культура содержит сыворотку (например, фетальную бычью или человеческую сыворотку), интерлейкин-2 (IL-2), инсулин, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGF β , TNF- α или их комбинацию. Другие добавки для роста клеток, известные специалисту, например, поверхностно-активное вещество, плазманат и восстанавливающие агенты, такие как N-ацетилцистеин и 2-меркаптоэтанол, также могут быть включены в культуру клеток. В определенных вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка по настоящему изобретению представляет собой клетку, полученную в результате размножения *in vitro*.

[407] Дополнительные варианты осуществления CAR, нацеленного на CD33 (например, регулируемого CAR), нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, и эффекторных клеток, экспрессирующих CAR или содержащих нуклеиновую кислоту, представлены в патентах США №№ 7 446 190 и 9 181 527, публикациях патентных заявок США №№ 2016/0340406 и 2017/0049819 и публикации международной патентной заявки № WO2018/140725.

CD33/CD3-нацеленные биспецифические активаторы Т-клеток

[408] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен CD33/CD3-нацеленный биспецифический активатор Т-клеток, содержащий

антигенсвязывающий сайт, который связывает описанный в данном документе CD33. В определенных вариантах осуществления CD33/CD3-нацеленный биспецифический активатор Т-клеток содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%), идентичную SEQ ID NO: 187. В определенных вариантах осуществления CD33/CD3-нацеленный биспецифический активатор Т-клеток содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%), идентичную SEQ ID NO: 197.

[409] В определенных вариантах осуществления CD33/CD3-нацеленный биспецифический активатор Т-клеток дополнительно содержит антигенсвязывающий сайт, который связывает CD3. Иллюстративные антигенсвязывающие сайты, которые связывают CD3, раскрыты в публикациях международных патентных заявок №№ WO2014/051433 и WO2017/097723.

[410] В другом аспекте настоящего изобретения предложена нуклеиновая кислота, кодирующая по меньшей мере один полипептид CD33/CD3-нацеленного биспецифического активатора Т-клеток, причем полипептид содержит антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую сигнальный пептид, который при экспрессии находится на N-конце одного или более полипептидов CD33/CD3-нацеленного биспецифического активатора Т-клеток. Также предложен вектор (например, вирусный вектор), содержащий нуклеиновую кислоту, клетку-продуцент, содержащую нуклеиновую кислоту или вектор, и клетку-продуцент, экспрессирующую CD33/CD3-нацеленный биспецифический активатор Т-клеток.

Иммуоцитокينات

[411] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен иммуоцитокин, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, описанный в данном документе, и цитокин. Можно использовать любой цитокин (например, провоспалительные цитокины), известный в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-15, TNF, IFN α , IFN γ и GM-CSF. Больше иллюстративных цитокинов раскрыто в патенте США № 9 567 399. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт соединен с цитокином посредством химической конъюгации (например, ковалентной или нековалентной химической конъюгации). В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий сайт связан с цитокином путем слияния полипептида. Иммуоцитокин может дополнительно содержать Fc-домен, связанный с антигенсвязывающим сайтом, который связывает CD33. В определенных вариантах осуществления иммуоцитокин содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 187. В определенных вариантах осуществления иммуоцитокин содержит аминокислотную последовательность

по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 197. В определенных вариантах осуществления цитокин связан с Fc-доменом напрямую или через линкер.

[412] В другом аспекте настоящего изобретения предложена нуклеиновая кислота, кодирующая по меньшей мере один полипептид иммуоцитокина, причем полипептид содержит антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую сигнальный пептид, который при экспрессии находится на N-конце одного или более полипептидов иммуоцитокина. Также предложен вектор (например, вирусный вектор), содержащий нуклеиновую кислоту, клетку-продуцент, содержащую нуклеиновую кислоту или вектор, и клетку-продуцент, экспрессирующую иммуоцитокин.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство

[413] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, описанный в данном документе, и фрагмент цитотоксического лекарственного средства. Иллюстративные фрагменты цитотоксических лекарственных средств раскрыты в публикациях международных патентных заявок №№ WO2014/160160 и WO2015/143382. В определенных вариантах осуществления фрагмент цитотоксического лекарственного средства выбран из ауристатиона, N-ацетил-γ-калихеамицина, майтансиноида, пирролобензодиазепина и SN-38. Антигенсвязывающий сайт может быть связан с фрагментом цитотоксического лекарственного средства посредством химической конъюгации (например, ковалентной или нековалентной химической конъюгации). В определенных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит Fc-домен, связанный с антигенсвязывающим сайтом, который связывает CD33. В определенных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 187. В определенных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 197. В определенных вариантах осуществления фрагмент цитотоксического лекарственного средства соединен с Fc-доменом напрямую или через линкер.

Иммунотоксины

[414] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен иммунотоксин, содержащий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, описанный в данном документе, и цитотоксический пептидный фрагмент. Может быть использован любой цитотоксический пептидный фрагмент, известный в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, ригин, дифтерийный токсин и

экзотоксин A *Pseudomonas*. Больше иллюстративных цитотоксических пептидов раскрыто в публикациях международных патентных заявок №№ WO2012/154530 и WO2014/164680. В определенных вариантах осуществления цитотоксический пептидный фрагмент связан с белком посредством химической конъюгации (например, ковалентной или нековалентной химической конъюгации). В определенных вариантах осуществления цитотоксический пептидный фрагмент связан с белком путем слияния полипептида. Иммунотоксин может дополнительно содержать Fc-домен, связанный с антигенсвязывающим сайтом, который связывает CD33. В определенных вариантах осуществления иммунотоксин содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 187. В определенных вариантах осуществления иммунотоксин содержит аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную SEQ ID NO: 197. В определенных вариантах осуществления цитотоксический пептидный фрагмент связан с доменом Fc напрямую или через линкер.

[415] В другом аспекте настоящего изобретения предложена нуклеиновая кислота, кодирующая по меньшей мере один полипептид иммунотоксина, причем полипептид содержит антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую сигнальный пептид, который при экспрессии находится на N-конце одного или более полипептидов иммунотоксина. Также предложен вектор (например, вирусный вектор), содержащий нуклеиновую кислоту, клетку-продуцент, содержащую нуклеиновую кислоту или вектор, и клетку-продуцент, экспрессирующую иммунотоксин.

Терапевтические композиции и их применение

[416] В данном изобретении предложены способы лечения рака с использованием мультиспецифического связывающего белка, описанного в данном документе, и/или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. Способы могут быть использованы для лечения различных видов рака, которые экспрессируют CD33, путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества мультиспецифического связывающего белка, описанного в данном документе.

[417] Терапевтический способ может быть охарактеризован в соответствии с видом рака, подлежащим лечению. Например, в определенных вариантах осуществления изобретения виды рака представляют собой ОМЛ, миелодиспластические синдромы, хронический миеломоноцитарный лейкоз, миелоидный бластный криз хронического миелоидного лейкоза и ОЛЛ.

[418] Например, в определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, лейкоз, рак легких,

рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почек, рак желудка, рак яичек или рак матки. В еще других вариантах осуществления рак представляет собой васкуляризованную опухоль, плоскоклеточный рак, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, меланому, глиому, нейробластому, саркому (например, ангиосаркому или хондросаркому), рак гортани, рак околоушной железы, рак желчных путей, рак щитовидной железы, акральнo-лентигинозную меланому, актинические кератозы, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденоидно-кистозную карциному, аденомы, аденосаркому, аденосквamousную карциному, рак анальной части прямой кишки, рак анального канала, рак прямой кишки, астроцитарную опухоль, карциному бартолиновой железы, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак костей, рак костного мозга, рак бронхов, карциному бронхиальной железы, нейроэндокринные опухоли, холангиокарциному, хондросаркому, папиллому/карциному сосудистой оболочки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, светлоклеточную карциному, рак соединительной ткани, цистаденому, рак пищеварительной системы, рак двенадцатиперстной кишки, рак эндокринной системы, эндодермальную опухоль, гиперплазию эндометрия, стромальную саркому эндометрия, эндометриоидную аденокарциному, рак эндотелиоцитов, эпендимальный рак, рак эпителиальных клеток, саркому Юинга, рак глаз и глазницы, рак женских половых органов, фокальную нодулярную гиперплазию, рак желчного пузыря, рак антрального отдела желудка, рак свода желудка, гастриному, глиобластому, глуканому, рак сердца, гемангиобластому, гемангиоэндотелиому, гемангиомы, аденому печени, печеночный аденоматоз, гепатобилиарный рак, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Ходжкина, рак подвздошной кишки, инсулиному, интраэпителиальную неоплазию, интраэпителиальную плоскоклеточную неоплазию, рак внутрпеченочного желчного протока, инвазивную плоскоклеточную карциному, рак тонкой кишки, рак сустава, саркому Капоши, рак таза, крупноклеточный рак, рак толстой кишки, лейомиосаркому, меланомы типа злокачественного лентиго, лимфому, рак половых органов у мужчин, злокачественную меланому, злокачественные мезотелиальные опухоли, медуллобластому, медуллоэпителиому, менингеальный рак, мезотелиальный рак, метастатическую карциному, рак ротовой полости, мукоэпидермоидную карциному, множественную миелому, рак мышц, рак носового тракта, рак нервной системы, нейроэпителиальную аденокарциному, узелковую меланому, неэпителиальный рак кожи, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак, олигодендроглиальный рак, рак полости рта, остеосаркому, папиллярную серозную аденокарциному, рак полового члена, рак глотки, опухоли гипофиза, плазмоцитому, псевдосаркому, бластому легких, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак дыхательной системы, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, серозный рак, рак придаточной пазухи, рак кожи, мелкоклеточный рак, рак тонкой кишки, рак гладких мышц, рак мягких тканей, соматостатин-секретирующую опухоль, рак позвоночника, плоскоклеточный рак, рак поперечно-полосатых мышц,

субмезотелиальный рак, поверхностно распространяющуюся меланому, Т-клеточный лейкоз, рак языка, недифференцированную карциному, рак мочеочника, рак мочеиспускательного канала, рак мочевого пузыря, рак мочевого

[419] В других определенных вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому, такую как В-клеточная лимфома или Т-клеточная лимфома. В определенных вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому, такую как диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, малая лимфоцитарная лимфома, лимфома из мантийных клеток, В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, В-клеточная лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны, лимфома Беркитта, лимфома плазмочитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз или первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС). В других определенных вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому, такую как Т-лимфобластная лимфома из клеток предшественников, периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная лимфома из естественных клеток-киллеров/Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома или периферическая Т-клеточная лимфома.

[420] Подлежащий лечению рак можно охарактеризовать по наличию конкретного антигена, экспрессируемого на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах осуществления раковая клетка может экспрессировать одно или более из следующих, помимо CD33: CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, TROP2, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4 и PD1.

[421] В вариантах осуществления настоящего изобретения рак, подлежащий лечению, выбран из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), миелопролиферативных новообразований (МПН), лимфомы, неходжкинских лимфом и классической лимфомы Ходжкина.

[422] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак, подлежащий лечению, представляет собой ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ОМЛ выбран из недифференцированного острого миелобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза с минимальным созреванием, острого миелобластного лейкоза с созреванием, острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), острого миеломоноцитарного лейкоза, острого миеломоноцитарного лейкоза с эозинофилией, острого моноцитарного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза (ОМКЛ), острого базофильного лейкоза, острого панмиелоза с фиброзом и бластной плазмацитоидной дендритно-клеточной неоплазии (БПДКН). В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ОМЛ характеризуется экспрессией CLL-1 на стволовых клетках лейкоза (LSC) ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения LSC у субъекта с ОМЛ дополнительно экспрессируют мембранный маркер, выбранный из CD34, CD38, CD123, TIM3, CD25, CD32 и CD96. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ОМЛ характеризуется как минимальная остаточная болезнь (МОБ). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения МОБ ОМЛ характеризуется наличием или отсутствием мутации, выбранной из FLT3-ITD ((Fms-подобная тирозинкиназа 3)-внутренние тандемные дубликации (ITD)), NPM1 (нуклеофозмин 1), DNMT3A (ген ДНК-метилтрансферазы DNMT3A) и IDH (изоцитратдегидрогеназа 1 и 2 (IDH1 и IDH2)).

[423] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения МДС выбран из МДС с многолинейной дисплазией (MDS-MLD), МДС с однолинейной дисплазией (MDS-SLD), МДС с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS), МДС с избыточными бластами (MDS-EB), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицированного МДС (MDS-U).

[424] Предполагается, что мультиспецифические связывающие белки и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно использовать для лечения различных видов рака, не ограничиваясь раком, при котором раковые клетки экспрессируют CD33. Например, в определенных вариантах осуществления мультиспецифические связывающие белки и/или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения рака, который ассоциирован с иммунными клетками, экспрессирующими CD33. CD33 экспрессируется во многих миелоидных клеточных линиях, и миелоидные клетки, инфильтрирующие опухоль (например, ассоциированные с опухолью макрофаги), могут способствовать прогрессированию рака и метастазированию. Следовательно, описанные в данном документе способы можно использовать для лечения различных видов рака, при которых экспрессируется CD33, будь то на раковых клетках или на иммунных клетках.

[425] В определенных вариантах осуществления мультиспецифические связывающие белки и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно использовать для лечения рака, который экспрессирует Fc-рецептор с более высокой аффинностью связывания с Fc (например, Fc IgG1), чем CD16. В определенных вариантах осуществления Fc-рецептор представляет собой FcγRI. В определенных вариантах осуществления Fc-рецептор экспрессируется на раковых клетках и/или других клетках в микроокружении опухоли.

[426] В определенных вариантах осуществления у пациента имеются эффекторные клетки (например, NK-клетки), которые экспрессируют вариант CD16 с заменой V158F. В определенных вариантах осуществления у пациента имеется однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) в гене CD16, который вызывает замену V158F. В определенных вариантах осуществления у пациента имеется такой ОНП только в одном аллеле. В

определенных вариантах осуществления у пациента имеется такой ОНП или ОНП в обоих аллелях.

Комбинированная терапия

[427] В другом аспекте настоящего изобретения предложена комбинированная терапия. Описанные в данном документе мультиспецифические связывающие белки могут быть использованы в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами для лечения рака.

[428] Иллюстративные терапевтические агенты, которые могут использоваться в качестве части комбинированной терапии при лечении рака, включают, например, облучение, митомицин, третиноин, рибомустин, гемцитабин, винкристин, этопозид, кладрибин, митобронитол, метотрексат, доксорубин, карбоквон, пентостатин, нитракрин, зиностатин, цетрореликс, летрозол, ралтитрексед, даунорубин, фадрозол, фотемустин, тималфазин, собузоксан, надаплатин, цитарабин, бикалутамид, винорелбин, веснаринон, аминоклутетимид, амсакрин, проглумид, ацетат эллиптиния, кетансерин, доксифлуридин, этретинат, изотретиноин, стрептозоцин, нимустин, виндезин, флутамид, дрогенил, буютин, кармофур, разоксан, сизофилин, карбоплатин, митолактол, тегафур, ифосфамид, преднимустин, пицибанил, левамизол, тенипозид, импросульфамид, эноцитабин, лизурид, оксиметолон, тамоксифен, прогестерон, мепитиостан, эпителиостанол, форместан, интерферон-альфа, интерферон-2 альфа, интерферон-бета, интерферон-гамма, колониестимулирующий фактор-1, колониестимулирующий фактор-2, денилейкин дифтитокс, интерлейкин-2, рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона и варианты вышеупомянутых агентов, которые могут проявлять дифференциальное связывание с родственным рецептором и повышенный или пониженный период полужизни в сыворотке крови.

[429] Дополнительным классом агентов, которые могут быть использованы в качестве части комбинированной терапии при лечении рака, являются ингибиторы иммунных контрольных точек. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают агенты, которые ингибируют один или более из (i) цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA4), (ii) белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4 и (vii) TIM3. Ингибитор CTLA4 ипилимумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения меланомы.

[430] Еще другими агентами, которые могут быть использованы в качестве части комбинированной терапии при лечении рака, являются агенты с моноклональными антителами, которые нацелены на мишени, не входящие в контрольные точки (например, герцептин), и нецитотоксические агенты (например, ингибиторы тирозинкиназы).

[431] Еще другие категории противораковых средств включают, например: (i) ингибитор, выбранный из ингибитора ALK, ингибитора ATR, антагониста A2A, ингибитора эксцизионной репарации оснований, ингибитора тирозинкиназы Bcr-Abl, ингибитора тирозинкиназы Брутона, ингибитора CDC7, ингибитора CHK1, ингибитора

циклин-зависимой киназы, ингибитора ДНК-ПК, ингибитор как ДНК-ПК, так и mTOR, ингибитора DNMT1, ингибитора DNMT1 плюс 2-хлор-дезоксаденозина, ингибитора HDAC, ингибитора сигнального пути Hedgehog, ингибитора IDO, ингибитора JAK, ингибитора mTOR, ингибитора MEK, ингибитора MELK, ингибитора MTH1, ингибитора PARP, ингибитора фосфоинозитид-3-киназы, ингибитора как PARP1, так и DHODH, ингибитора протеасомы, ингибитора топоизомеразы II, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора VEGFR и ингибитора WEE1; (ii) агонист OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25 или ICOS; и (iii) цитокин, выбранный из IL-12, IL-15, ГМ-КСФ и Г-КСФ.

[432] Белки по изобретению также могут быть использованы в качестве дополнения к хирургическому удалению первичного поражения.

[433] Для достижения желаемого комбинированного терапевтического эффекта могут быть выбраны количество мультиспецифического связывающего белка и дополнительного терапевтического агента, и относительное время введения. Например, при введении комбинированной терапии пациенту, нуждающемуся в таком введении, терапевтические агенты в комбинации или фармацевтическая композиция или композиции, содержащие терапевтические агенты, могут вводиться в любом порядке, например, например, последовательно, совместно, вместе, одновременно и тому подобное. Кроме того, например, мультиспецифический связывающий белок можно вводить в то время, когда дополнительное терапевтическое средство(а) оказывают свое профилактическое или терапевтическое действие, или наоборот.

Фармацевтические композиции

[434] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество белка, описанного в данном документе. Композиция может быть составлена для использования в различных системах доставки лекарственных средств. Один или более физиологически приемлемых эксципиентов или носителей также могут быть включены в композицию для правильного составления. Подходящие составы для использования в настоящем изобретении можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985. Краткий обзор способов доставки лекарственных средств см., например, в Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

[435] В одном аспекте настоящего раскрытия предложен состав белка, который содержит CD33-связывающий сайт, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[436] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает белок, который включает антигенсвязывающий сайт с переменным доменом тяжелой цепи, имеющим аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% , 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1; и переменный домен легкой цепи имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на

антигенсвязывающий сайт с переменным доменом тяжелой цепи, имеющим аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% , 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13; и переменный домен легкой цепи имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14. В определенных вариантах осуществления состав включает белок, который включает антигенсвязывающий сайт с переменным доменом тяжелой цепи, имеющим аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% , 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:15; и переменный домен легкой цепи имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 16. В определенных вариантах осуществления состав включает белок, который включает антигенсвязывающий сайт с переменным доменом тяжелой цепи, имеющим аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% , 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17; и переменный домен легкой цепи имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 18. В определенных вариантах осуществления состав включает белок, который включает антигенсвязывающий сайт с переменным доменом тяжелой цепи, имеющим аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% , 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19; и переменный домен легкой цепи имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% (например, на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 20.

[437] Композиция может быть составлена для использования в различных системах доставки лекарственных средств. Один или более физиологически приемлемых эксципиентов или носителей могут быть включены в композицию для правильного составления. Подходящие составы для использования в настоящем изобретении можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985. Краткий обзор способов доставки лекарственных средств см., например, в Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

[438] Например, настоящее изобретение может существовать в водном фармацевтическом составе, включающем терапевтически эффективное количество белка в буферном растворе, образующем состав. Водные носители могут включать стерильную воду для инъекций (СВДИ), бактериостатическую воду для инъекций

(БВДИ), рН-буферный раствор (например, забуференный фосфатом физиологический раствор), стерильный физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы. В определенных вариантах осуществления готовят водный состав, включающий белок, описанный в данном документе, в рН-буферном растворе. Значение рН препаратов обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 или от 6 до 8 и наиболее предпочтительно от 7 до 8, например от 7 до 7,5. Диапазоны, включающие промежуточные значения рН вышеперечисленных значений рН также являются частью данного раскрытия. Например, подразумевается, что включены диапазоны значений, в которых комбинации любого из вышеперечисленных значений используются в качестве верхней и/или нижней границ. Примеры буферов, которые будут регулировать рН в этом диапазоне, включают ацетат (например, ацетат натрия), сукцинат (например, сукцинат натрия), глюконат, гистидин, цитрат и другие буферы органических кислот. В определенных вариантах осуществления буферная система включает моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия, дигидрат динатрийфосфата и/или дигидрат дигидрофосфата натрия. В определенных вариантах осуществления буферная система включает около 1,3 мг/мл лимонной кислоты (например, 1,305 мг/мл), около 0,3 мг/мл цитрата натрия (например, 0,305 мг/мл), около 1,5 мг/мл дигидрата динатрийфосфата (например, 1,53 мг/мл), около 0,9 мг/мл дигидрата дигидрофосфата натрия (например, 0,86) и около 6,2 мг/мл хлорида натрия (например, 6,165 мг/мл). В определенных вариантах осуществления буферная система включает 1-1,5 мг/мл лимонной кислоты, 0,25-0,5 мг/мл цитрата натрия, 1,25-1,75 мг/мл дигидрата динатрийфосфата, 0,7-1,1 мг/мл дигидрата дигидрофосфата натрия и 6,0-6,4 мг/мл хлорида натрия. Значение рН жидкого состава может быть установлено путем добавления фармацевтически приемлемой кислоты и/или основания. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота может представлять собой соляную кислоту. В определенных вариантах осуществления основание может представлять собой гидроксид натрия.

[439] В некоторых вариантах осуществления состав включает водный носитель, который является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным для введения человеку) и пригоден для приготовления жидкого состава. Иллюстративные носители включают стерильную воду для инъекций (СВДИ), бактериостатическую воду для инъекций (БВДИ), рН-буферный раствор (например, забуференный фосфатом физиологический раствор), стерильный физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы.

[440] Полиол, который действует как тонизирующий агент и может стабилизировать антитело, также может быть включен в состав. Полиол добавляют в состав в количестве, которое может варьироваться в зависимости от желаемой изотоничности состава. В определенных вариантах осуществления водный состав может быть изотоническим. Количество добавляемого полиола также может быть изменено в зависимости от молекулярной массы полиола. Например, может быть добавлено меньшее количество моносахарида (например, маннита) по сравнению с дисахаридом (таким как

трегалоза). В определенных вариантах осуществления полиол, который может быть использован в составе в качестве тонизирующего агента, представляет собой маннит. В определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять от около 5 до около 20 мг/мл. В определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять от около 7,5 до 15 мг/мл. В определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять около 10-14 мг/мл. В определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять около 12 мг/мл. В определенных вариантах осуществления в состав может быть включен полиоловый сорбит.

[441] В состав также могут быть добавлены детергент или поверхностно-активное вещество. Примеры детергентов включают неионные детергенты, такие как полисорбаты (например, полисорбаты 20, 80 и т. д.) или полуксамеры (например, полуксамер 188). Количество добавляемого детергента таково, что оно снижает агрегацию находящегося в составе антитела и/или минимизирует образование частиц в составе и/или снижает адсорбцию. В определенных вариантах осуществления состав может включать поверхностно-активное вещество, которое представляет собой полисорбат. В определенных вариантах осуществления состав может содержать детергент полисорбат 80 или Твин 80. Твин 80 - это термин, используемый для описания полиоксиэтилена (20) сорбитанмоноолеата (см. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th ed., 1996). В определенных вариантах осуществления состав может содержать от около 0,1 мг/мл до около 10 мг/мл полисорбата 80 или от около 0,5 мг/мл до около 5 мг/мл. В определенных вариантах осуществления в состав может быть добавлено около 0,1% полисорбата 80.

[442] В определенных вариантах осуществления жидкий состав по изобретению может быть приготовлен в виде раствора с концентрацией 10 мг/мл в комбинации с сахаром в стабилизирующих уровнях. В определенных вариантах осуществления жидкий состав может быть приготовлен в водном носителе. В определенных вариантах осуществления стабилизатор может быть добавлен в количестве, не превышающем то, которое может привести к нежелательной или непригодной для внутривенного введения вязкости. В определенных вариантах осуществления сахар может представлять собой дисахариды, например сахарозу. В некоторых вариантах воплощения жидкий состав может также включать один или более из буферного агента, поверхностно-активного вещества и консерванта, которые добавляют в составы, описанные в данном документе, для снижения бактериального действия. Добавление консерванта может, например, облегчить производство состава для многократного использования (многократных доз).

[443] В определенных вариантах осуществления настоящего раскрытия предложен состав с повышенным сроком хранения, включающий белок по настоящему раскрытию, в комбинации с маннитом, моногидратом лимонной кислоты, цитратом натрия, дигидратом динатрийфосфата, дигидратом дигидрофосфата натрия, хлоридом натрия, полисорбатом 80, водой и гидроксидом натрия.

[444] Дезамидирование является распространенным вариантом продукта пептидов и белков, которое может происходить во время ферментации, сбора/осветления клеток, очистки, хранения лекарственного вещества/лекарственного препарата и во время анализа образцов. Дезамидирование представляет собой потерю NH_3 из белка с образованием промежуточного сукцинимиды, который может подвергаться гидролизу. Промежуточный сукцинимид приводит к снижению массы исходного пептида на 17 ед. Последующий гидролиз приводит к повышению массы на 18 ед. Выделение промежуточного сукцинимиды затруднено из-за нестабильности в водных условиях. Таким образом, дезамидирование обычно обнаруживается по увеличению массы на 1 ед. Дезамидирование аспарагина приводит к образованию либо к аспарагиновой, либо изоаспарагиновой кислоты. Параметры, влияющие на скорость дезамидирования, включают pH, температуру, диэлектрическую константу растворителя, ионную силу, первичную последовательность, локальную конформацию полипептида и третичную структуру. Аминокислотные остатки, смежные с Asn в пептидной цепи, влияют на скорость дезамидирования. Следование Gly и Ser за Asn в белковых последовательностях приводит к более высокой чувствительности к дезамидированию. В определенных вариантах осуществления жидкий состав по настоящему раскрытию может храниться в условиях pH и влажности для предотвращения дезаминирования белкового продукта.

[445] В определенных вариантах осуществления состав представляет собой лиофилизированный состав. В определенных вариантах осуществления состав является лиофилизированным и содержится в около 12-60 флаконах. В определенных вариантах осуществления состав является лиофилизированным, и в одном флаконе может содержаться 45 мг лиофилизированного состава. В определенных вариантах осуществления от около 40 мг до около 100 мг лиофилизированного состава содержится в одном флаконе. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав из 12, 27 или 45 флаконов объединяют для получения терапевтической дозы белка в лекарственном препарате для внутривенного введения. Состав может представлять собой жидкий состав. В определенных вариантах осуществления жидкий состав хранится в количестве от около 250 мг/флакон до около 1000 мг/флакон. В определенных вариантах осуществления жидкий состав хранится в количестве около 600 мг/флакон. В определенных вариантах осуществления жидкий состав хранится в количестве около 250 мг/флакон.

[446] В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав включает белки, описанные в данном документе, и лиопротектор. Лиопротектором может представлять собой сахар, например, дисахариды. В определенных вариантах осуществления лиопротектор может представлять собой сахарозу или мальтозу. Лиофилизированный состав может также включать один или более из буферного агента, поверхностно-активного вещества, объемобразующего агента и/или консерванта. Количество сахарозы или мальтозы, используемое для стабилизации лиофилизированного лекарственного препарата, может находиться в массовом соотношении по меньшей мере

1:2 белка к сахарозе или мальтозе. В определенных вариантах осуществления массовое соотношение белка и сахарозы или мальтозы может составлять от 1:2 до 1:5.

[447] В определенных вариантах осуществления значение pH состава перед лиофилизацией может быть установлено путем добавления фармацевтически приемлемой кислоты и/или основания. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота может представлять собой соляную кислоту. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемое основание может представлять собой гидроксид натрия. Перед лиофилизацией pH раствора, содержащего белок по настоящему изобретению, можно откорректировать от 6 до 8. В определенных вариантах осуществления диапазон pH для лиофилизированного лекарственного препарата может составлять от 7 до 8.

[448] В определенных вариантах осуществления может быть добавлен «объемообразующий агент». «Объемообразующий агент» представляет собой соединение, которое добавляет массу к лиофилизированной смеси и вносит вклад в физическую структуру лиофилизированной смеси (например, облегчает получение по существу однородной лиофилизированной массы, которая поддерживает открытопористую структуру). Иллюстративные объемообразующие агенты включают маннит, глицин, полиэтиленгликоль и сорбит. Лиофилизированные составы по настоящему изобретению могут содержать такие объемообразующие агенты.

[449] В определенных вариантах осуществления в состав лиофилизированного белкового продукта входит водный носитель. Представляющий интерес водный носитель является фармацевтически приемлемым (например, безопасным и нетоксичным для введения человеку) и применимым при приготовлении жидкого состава после лиофилизации. Иллюстративные разбавители включают стерильную воду для инъекций (СВДИ), бактериостатическую воду для инъекций (БВДИ), pH-буферный раствор (например, забуференный фосфатом физиологический раствор), стерильный физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный лекарственный препарат по настоящему раскрытию восстанавливают либо стерильной водой для инъекций, Фарм. США (СВДИ), либо 0,9% хлорида натрия для инъекций, Фарм. США. Во время восстановления лиофилизированный порошок растворяется в растворе. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный белковый продукт по настоящему раскрытию содержит около 4,5 мл воды для инъекций и разбавляется 0,9% физиологическим раствором (раствором хлорида натрия).

[450] Белковые композиции могут быть стерилизованы обычными способами стерилизации или могут быть стерилизованы фильтрованием. Полученные водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. Полученные композиции в твердой форме могут быть упакованы в несколько единиц разовой дозы, каждая из которых содержит фиксированное количество

вышеуказанного агента или агентов. Композиция в твердой форме также может быть упакована в контейнер для произвольного количества.

[451] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, которые не являются токсичными для пациента.

[452] Конкретная доза может быть одинаковой для каждого пациента, например, 50-5000 мг белка. Альтернативно, доза пациента может быть подобрана с учетом приблизительной массы тела или площади поверхности тела пациента. Другие факторы при определении подходящей дозировки могут включать подлежащее лечению или профилактики заболевание или состояние, степень тяжести заболевания, способ введения, а также возраст, пол и состояние здоровья пациента. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей для лечения дозировки, обычно выполняется специалистами в данной области техники, особенно в свете информации о дозировке и анализов, описанных в данном документе. Дозировка также может быть определена с помощью известных анализов для определения используемых доз в сочетании с соответствующими данными о зависимости между дозой и ответом. Дозировка для отдельного пациента может быть скорректирована по мере наблюдения за течением заболевания. Уровни в крови целевой конструкции или комплекса у пациента можно измерить, чтобы увидеть, нужно ли корректировать дозировку для достижения или поддержания эффективной концентрации. Фармакогеномика может использоваться для определения того, какие целевые конструкции и/или комплексы и их дозировки будут с наибольшей вероятностью эффективными для данного человека (Schmitz et al., *Clinica. Chimica. Acta.* 308: 43-53, 2001; Steimer et al., *Clinica. Chimica. Acta.* 308: 33-41, 2001).

[453] Как правило, дозировки, основанные на массе тела, составляют от около 0,01 мкг до около 100 мг на кг массы тела, такие как от около 0,01 мкг до около 100 мг на кг массы тела, от около 0,01 мкг до около 50 мг/кг массы тела, от около 0,01 мкг до около 10 мг/кг массы тела, от около 0,01 мкг до около 1 мг/кг массы тела, от около 0,01 мкг до около 100 мкг/кг массы тела, от, около 0,01 мкг до около 50 мкг/кг массы тела, от, около 0,01 мкг до около 10 мкг/кг массы тела, от, около 0,01 мкг до около 1 мкг/кг массы тела, от, около 0,01 мкг до около 0,1 мкг/кг массы тела, от, около 0,1 мкг до около 100 мг/кг массы тела, от около 0,1 мкг до около 50 мг/кг массы тела, от около 0,1 мкг до около 10 мг/кг массы тела, от около 0,1 мкг до около 1 мг/кг массы тела, от около 0,1 мкг до около 100 мкг/кг массы тела, от, около 0,1 мкг до около 10 мкг/кг массы тела, от, около 0,1 мкг до около 1 мкг/кг массы тела, от, около 1 мкг до около 100 мг/кг массы тела, от около 1 мкг до около 50 мг/кг массы тела, от около 1 мкг до около 10 мг/кг массы тела, от около 1 мкг до около 1 мг/кг массы тела, от около 1 мкг до около 100 мкг/кг массы тела, от, около 1 мкг до около 50 мкг/кг массы тела, от, около 1 мкг до около 10 мкг/кг массы тела, от, около 10 мкг до около 100 мг/кг массы тела, от около 10 мкг до около 50 мг/кг массы тела,

от около 10 мкг до около 10 мг/кг массы тела, от около 10 мкг до около 1 мг/кг массы тела, от около 10 мкг до около 100 мкг/кг массы тела, от, около 10 мкг до около 50 мкг/кг массы тела, от, около 50 мкг до около 100 мг/кг массы тела, от около 50 мкг до около 50 мг/кг массы тела, от около 50 мкг до около 10 мг/кг массы тела, от около 50 мкг до около 1 мг/кг массы тела, от около 50 мкг до около 100 мкг/кг массы тела, от, около 100 мкг до около 100 мг/кг массы тела, от около 100 мкг до около 50 мг/кг массы тела, от около 100 мкг до около 10 мг/кг массы тела, от около 100 мкг до около 1 мг/кг массы тела, от около 1 мг до около 100 мг/кг массы тела, от около 1 мг до около 50 мг/кг массы тела, от около 1 мг до около 10 мг/кг массы тела, от около 10 мг до около 100 мг/кг массы тела, от около 10 мг до около 50 мг/кг массы тела, от около 50 мг до около 100 мг/кг массы тела. Дозы можно вводить один или более раз в сутки, еженедельно, ежемесячно или ежегодно или даже один раз в 2-20 лет. Специалисты в данной области могут легко оценить частоту повторения для дозирования на основании измеренного времени удержания и концентраций целевой конструкции или комплекса в жидкостях или тканях организма. Введение по настоящему изобретению может быть внутривенным, внутриартериальным, внутрибрюшинным, внутримышечным, подкожным, внутривнутриплевральным, интратекальным, внутриполостным, путем перфузии через катетер или путем прямой инъекции в очаг поражения. Введение может проводиться один или более раз в сутки, один или более раз в неделю, один или более раз в месяц и один или более раз в год.

[454] В приведенном выше описании представлено несколько аспектов и вариантов осуществления изобретения. В заявке на патент конкретно рассматриваются все комбинации и перестановки аспектов и вариантов осуществления.

[455] В тексте данного описания, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или где процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предполагается, что дополнительно имеются композиции по настоящему изобретению, которые по существу состоят из перечисленных компонентов или состоят из них, и что существуют процессы и способы по настоящему изобретению, которые по существу состоят из перечисленных стадий обработки или состоят из них.

[456] В заявке, где сказано, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

[457] Кроме того, следует понимать, что элементы и/или признаки композиции или способа, описанных в данном документе, могут быть объединены множеством способов без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, явного или подразумеваемого в данном документе. Например, если сделана ссылка на конкретное соединение, это соединение может быть использовано в различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему

изобретению, если в контексте не подразумевается иное. Другими словами, в этой заявке варианты осуществления были описаны и проиллюстрированы таким образом, чтобы можно было написать и изобразить ясное и точное содержание заявки, но предполагается и будет понятно, что варианты осуществления могут быть по-разному объединены или разделены без отрыва от сущности настоящего изобретения. Например, понятно, что все признаки, описанные и проиллюстрированные в данном документе, могут быть применимы ко всем аспектам изобретения, описанного и проиллюстрированного в данном документе.

[458] Следует понимать, что выражение «по меньшей мере один из» включает в себя по отдельности каждый из перечисленных объектов после выражения и различные комбинации двух или более из перечисленных объектов, если иное не понятно из контекста и использования. Следует понимать, что выражение «и/или» в отношении трех или более перечисленных объектов имеет то же значение, если иное не понятно из контекста.

[459] [Использование терминов «включать», «включает», «включающий», «иметь», «имеет», «имеющий», «содержать», «содержит» или «содержащий», включая их грамматические эквиваленты, следует понимать, как правило, как неограниченное и неограничивающее, например, не исключающее дополнительных неперечисленных элементов или стадий, если иное специально не указано или не понятно из контекста.

[460] Если термин «около» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. В контексте данного документа термин «около» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано или не подразумевается иное.

[461] Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий является несущественным, пока настоящее изобретение остается пригодным к применению. Более того, две или более стадии или действия могут выполняться одновременно.

[462] Использование любых и всех примеров или примерных формулировок в данном документе, например, «такой как» или «включая», предназначено просто для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, если не заявлено иное. Никакие формулировки в описании не следует истолковывать как указывающие на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практического применения настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

[463] Приведенные ниже примеры являются просто иллюстративными и никоим образом не предназначены для ограничения объема или сущности изобретения.

Пример 1. Кинетика и аффинность связывания с разными вариантами CD33.

[464] Оценивали кинетику и аффинность серии Fab-фрагментов анти-CD33 антител с различными вариантами CD33 (ECD CD33 человека, ECD CD33 яванского макака, V-

домен CD33 человека, С-домен CD33 человека и выбранные ОНП CD33) методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием прибора Biacore 8K (GE Healthcare). Анти-Fab антитело иммобилизовали на чипе CM5 с применением стандартных химических методов связывания. FAB CD33 захватывали на анти-Fab чипе при плотности ~ 100 ЕО. Растворы, содержащие различные концентрации растворимого мономерного CD33 или его доменов, вводили поверх захваченных FAB и контрольных поверхностей со скоростью 30 мкл/мин при 37°C. Поверхности регенерировали между циклами быстрой инъекцией 10 mM глицина, pH 1,8. Для получения констант кинетической скорости дважды откорректированные данные были подогнаны к модели взаимодействия 1:1 с использованием программного обеспечения Biacore 8K Evaluation (GE Healthcare). Константу равновесного связывания K_D определяли по соотношению констант скорости связывания k_d/k_a .

Анализ кинетики и аффинности на основе платформы Octet

[465] Измерения аффинности с помощью ForteBio выполняли на Octet HTX в целом, как описано в Estep et al, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* 5(2), 270-278 (2013). Вкратце, измерения аффинности с помощью ForteBio выполняли путем загрузки IgG в режиме онлайн на датчики АНС. Датчики уравнивали в автономном режиме в буфере для анализа в течение 30 минут, а затем отслеживали в режиме онлайн в течение 60 секунд для установления исходного уровня. Датчики с нагруженными IgG подвергали воздействию 100 нМ антигена в течение 3 минут, а затем переносили в буфер для анализа в течение 3 минут для измерения скорости диссоциации. Всю кинетику анализировали с использованием модели связывания 1:1. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Кинетические параметры связывания CD33 человека с антителами IgG, измеренные с помощью BLI.

Название ADI IgG	K_D (M)	k_{on} (1/M/c)	k_{off} (1/c)
ADI-10154	3.70E-09	2.46E+05	8.97E-04
ADI-10155	5.30E-09	2.29E+05	1.21E-03
ADI-10157	4.20E-09	7.99E+04	3.36E-04
ADI-10158	2.60E-09	5.86E+05	1.55E-03
ADI-10159	5.80E-10	3.48E+05	2.00E-04
ADI-10160	5.10E-09	6.38E+05	3.25E-03
ADI-10161	3.70E-09	5.87E+05	2.17E-03
ADI-10163	6.80E-09	6.65E+05	4.53E-03
ADI-10164	4.30E-09	3.44E+05	1.48E-03
ADI-10165	4.00E-09	7.79E+05	3.11E-03

ADI-10167	3.90E-09	1.00E+06	3.93E-03
ADI-10168	1.00E-08	4.76E+05	4.78E-03
ADI-10173	9.70E-09	3.24E+05	3.14E-03
ADI-10177	3.60E-09	6.01E+05	2.14E-03
ADI-11776	2.94E-10	6.79E+05	2.00E-04
ADI-11801	4.57E-10	4.38E+05	2.00E-04
ADI-11802	4.53E-10	4.41E+05	2.00E-04
ADI-11807	3.07E-10	6.51E+05	2.00E-04
ADI-11809	3.13E-10	6.38E+05	2.00E-04
ADI-11812	1.91E-09	1.66E+05	3.15E-04
ADI-11815	1.44E-09	1.59E+05	2.29E-04
ADI-11819	2.43E-10	8.24E+05	2.00E-04
ADI-11825	5.40E-10	6.96E+05	3.76E-04
ADI-11826	3.93E-10	6.19E+05	2.43E-04
ADI-11828	8.10E-10	6.58E+05	5.33E-04
ADI-11830	1.20E-09	7.70E+05	9.23E-04
ADI-11835	2.81E-10	8.44E+05	2.37E-04
ADI-11839	2.45E-09	7.04E+05	1.72E-03
Линтузумаб	2.21E-09	4.31E+05	9.52E-04

Пример 2. Антитела к CD33 связываются с CD33 человека с высокой аффинностью и перекрестно реагируют с CD33 яванского макака.

[466] Несмотря на довольно высокую гомологию между CD33 человека и яванского макака (87% в ECD), большинство доступных на рынке антител к CD33, например линтузумаб, милотарг и т. д., не обладают перекрестной реактивностью с CD33 яванского макака. На фиг. 2 показано выравнивание полноразмерных CD33 человека и яванского макака, подчеркивающее различия в первичной последовательности в домене ECD.

[467] Аффинность связывания 29 Fab-фрагментов с ECD CD33 человека и яванского макака определяли анализом Viacore. Восемь из 29 антител проявляют перекрестную реактивность с CD33 яванского макака. Кинетические параметры связывания приведены в таблице 12. Данные сравнивали с линтузумабом. Некоторые антитела проявляют аффинность в >100 раз выше, чем линтузумаб.

[468] Связывание Fab-фрагментов моноклональных антител CD33 с внеклеточным доменом (ECD) CD33 человека измеряли с помощью Viacore при 37°C. Профиль Viacore ADI-10159 показан на фиг. 3A; профиль Viacore ADI-10177 показан на фиг. 3B; Профиль Viacore ADI-11776 показан на фиг. 3C; профиль Viacore ADI-11801 на фиг. 3D; профиль Viacore ADI-11807 показан на фиг. 3E; профиль Viacore ADI-11809 показан на фиг. 3F;

профиль Viacore ADI-11815 показан на фиг. 3G; профиль Viacore ADI-11819 на фиг. 3H; профиль Viacore ADI-11830 показан на фиг. 3I; профиль Viacore ADI-11835 показан на фиг. 3J; и профиль Viacore Fab-фрагмента линтузумаба показан на фиг. На Фиг. 3K.

[469] Связывание Fab-фрагментов моноклональных антител CD33 с ECD CD33 яванского макака измеряли с помощью Viacore при 37°C. Профиль Viacore ADI-10159 показан на фиг. 4A; профиль Viacore ADI-10177 на фиг. 4B; Профиль Viacore ADI-11776 показан на фиг. 4C; профиль Viacore ADI11807 показан на фиг. 4D; профиль Viacore ADI-11809 показан на фиг. 4E; профиль Viacore ADI-11819 показан на фиг. 4F; профиль Viacore ADI-11830 показан на фиг. 4G; и профиль Viacore ADI-11835 показан на фиг. 4H.

[470] Связывание Fab-фрагментов моноклональных антител CD33 с V-доменом и C-доменом CD33 человека измеряли с помощью Viacore при 37 °C. На фиг. 5A-5J представлено связывание с V-доменом; на панелях K-T представлено связывание с C-доменом. На обеих фиг. 5A и 5K изображены профили Viacore ADI-10159; на обеих фиг. 5B и 5L изображены профили Viacore ADI-10177; на обеих фиг. 5C и 5M изображены профили Viacore ADI-11776; на обеих фиг. 5D и 5N изображены профили Viacore ADI-11801; на обеих фиг. 5E и 5O изображены профили Viacore ADI-11807; на обеих фиг. 5F и 5P изображены профили Viacore ADI-11809; на обеих фиг. 5G и 5Q изображены профили Viacore ADI-11815; на обеих фиг. 5H и 5R изображены профили Viacore ADI-11819; на обеих фиг. 5I и 5S изображены профили Viacore ADI-11830; и на фиг. 5J и 5T изображены профили Viacore ADI-11835.

Таблица 12. Кинетические параметры связывания ECD CD33 человека и ECD CD33 яванского макака с Fab, измеренные с помощью ППР при 37 °C. Отсутствие связывания определяется как отсутствие сигнала при максимальной концентрации 100 нМ.

Антитело	CD33 человека			CD33 яванского макака		
	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)
ADI-10159	4.29e5	1.95e-3	4,53	5.28e5	4.36e-2	74,9
ADI-10177	5.58e5	6.36e-3	11,4	3.53e5	7.54e-3	21,4
ADI-11776	1.6e6	1.24e-3	0,78	2.62e6	4.72e-3	1,81
ADI-11807	1.14e6	3.32e-4	0,29	9.98e5	1.51e-4	0,15
ADI-11809	1.02e6	1.23e-6	0,0012	1.06e6	1.26e-4	0,118
ADI-11819	2.84e6	5.65e-5	0,02	3.82e6	1.90e-2	4,96
ADI-11830	1.99e6	5.47e-3	2,75	1.34e6	3.64e-2	27,8
ADI-11835	2.6e6	1.43e-3	0,53	2.76e6	1.89e-2	6,86
ADI-11815	3.39e5	7.91e-5	0,23	Отсутствие связывания		
ADI-11801	7.56e5	4.17e-4	0,55	Отсутствие связывания		
ADI-10152	2.46e5	9.14e-3	37,2	Отсутствие связывания		
ADI-10154	1.92e5	8.33e-3	43,4	Отсутствие связывания		

ADI-10155	1.70e5	6.85e-3	40,2	Отсутствие связывания		
ADI-10157	2.82e6	7.60e-3	2,69	Отсутствие связывания		
ADI-10158	4.75e5	1.49e-2	3,14	Отсутствие связывания		
ADI-10160	6.37e5	2.69e-2	42,2	Отсутствие связывания		
ADI-10161	5.74e5	1.18e-2	20,6	Отсутствие связывания		
ADI-10163	5.15e5	2.75e-2	53,5	Отсутствие связывания		
ADI-10164	3.19e5	1.01e-2	31,5	Отсутствие связывания		
ADI-10165	5.91e5	1.88e-2	31,8	Отсутствие связывания		
ADI-10167	1.25e6	3.07e-2	24,4	Отсутствие связывания		
ADI-10168	3.75e5	1.75e-2	46,6	Отсутствие связывания		
ADI-10173	2.12e5	1.25e-2	58,8	Отсутствие связывания		
ADI-11802	4.9e5	1.54e-3	3,14	Отсутствие связывания		
ADI-11812	3.96e5	4.86e-4	1,23	Отсутствие связывания		
ADI-11825	2.13e6	3.8e-3	1,78	Отсутствие связывания		
ADI-11826	1.76e6	4.63e-3	2,63	Отсутствие связывания		
ADI-11828	1.32e6	3.51e-3	2,67	1.03e6	5.48e-2	53,5
ADI-11839	8.74e5	1.62e-2	18,6	Отсутствие связывания		
Линтузумаб	7.35e5	1.22e-2	16,7	Отсутствие связывания		

Картирование границы связывания с отдельными доменами CD33

[471] Граница связывания между Fab-фрагментом каждого антитела к CD33 и CD33 была картирована. На фиг. 5А-5Т показано связывание Fab-фрагментов различных антител к CD33 с отдельными доменами CD33 человека (V-доменом и С-доменом). Отсутствие связывания с С-доменом наблюдалось в отношении любых протестированных антител. ADI-11815 не связывался ни с V-, ни с С-доменом, что позволяет предположить, что он требует уникального конформационного эпитопа.

[472] Таблица 13 показывает сравнение кинетики связывания с полным ECD CD33 человека и V-доменом. ADI-10159, ADI-11176, ADI-11807, ADI-11830, ADI-11835, ADI-11801, ADI-10155, ADI-11802, ADI-11825, ADI-11826, ADI-11828 и ADI-11839 демонстрируют подобную кинетику, что позволяет предположить, что эпитоп этих антител полностью расположен в V-домене. Снижение связывания с V-доменом наблюдается для ADI-10177, ADI-11809, ADI-11819, ADI-10157, ADI-10158 и ADI-10164, что позволяет предположить, что эти антитела связываются с конформационным эпитопом, частично расположенным в V-домене.

[473] Кинетику связывания с С-доменом CD33 человека также измеряли с помощью ADI-10152, ADI-10154, ADI-10155, ADI-10157, ADI-10158, ADI-10160, ADI-10161, ADI-10163, ADI-10164, ADI-10165, ADI-10167, ADI-10168, ADI-10173, ADI-11802, ADI-11812, ADI-11825, ADI-11826, ADI-11828 и ADI-11839. Ни одно из этих антител не

связывало С-домен CD33 человека.

Таблица 13. Анализ Вiascore связывания FAB с рекомбинантным полноразмерным ECD и V-доменом CD33 человека проводили при 37 °С. Звездочкой обозначены антитела, которые связываются с конформационным эпитопом, частично расположенным в V-домене.

Антитело	V-домен CD33 человека			CD33 человека		
	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)
ADI-10159	9.05e5	5.0e-3	5,56	4.29e5	1.95e-3	4,53
ADI-10177*	1.56e6	8.57e-2	54,8	5.58e5	6.36e-3	11,4
ADI-11776	4.52e6	1.43e-2	0,33	1.6e6	1.24e-3	0,78
ADI-11807	3.07e6	8.47e-4	0,28	1.14e6	3.32e-4	0,29
ADI-11809*	2.6e6	7.69e-4	0,3	1.02e6	1.23e-6	0,0012
ADI-11819	6.75e6	9.16e-4	0,14	2.84e6	5.65e-5	0,02
ADI-11830	6.67e6	2.99e-2	4,5	1.99e6	5.47e-3	2,75
ADI-11835	7.6e6	8.68e-3	1,14	2.6e6	1.43e-3	0,53
ADI-11815	Отсутствие связывания			3.39e5	7.91e-5	0,23
ADI-11801	1.8e6	1.25e-3	0,69	7.56e5	4.17e-4	0,55
ADI-10152	4.88e5	4.09e-2	100	2.46e5	9.14e-3	37,2
ADI-10154	1.52e6	3.35e-1	220	1.92e5	8.33e-3	43,4
ADI-10155	5.48e5	4.67e-2	85,2	1.70e5	6.85e-3	40,2
ADI-10157*	1.12e5	1.51e-2	134	2.82e6	7.60e-3	2,69
ADI-10158*	1.04e6	1.33e-1	127	4.75e5	1.49e-2	3,14
ADI-10160	1.59e6	3.27e-1	206	6.37e5	2.69e-2	42,2
ADI-10161	1.29e6	1.24e-1	95,8	5.74e5	1.18e-2	20,6
ADI-10163	Отсутствие связывания			5.15e5	2.75e-2	53,5
ADI-10164	1.29e6	3.7e-1	286	3.19e5	1.01e-2	31,5
ADI-10165	Отсутствие связывания			5.91e5	1.88e-2	31,8
ADI-10167	Отсутствие связывания			1.25e6	3.07e-2	24,4
ADI-10168	Отсутствие связывания			3.75e5	1.75e-2	46,6
ADI-10173	Отсутствие связывания			2.12e5	1.25e-2	58,8
ADI-11802	1.34e6	4.35e-3	3,2	4.9e5	1.54e-3	3,14

ADI-11812	Отсутствие связывания			3.96e5	4.86e-4	1,23
ADI-11825	4.93e6	1.95e-2	3,95	2.13e6	3.8e-3	1,78
ADI-11826	5.12e6	2.25e-3	4,38	1.76e6	4.63e-3	2,63
ADI-11828	3.37e6	2.13e-2	6,3	1.32e6	3.51e-3	2,67
ADI-11839	9.19e6	4.1e-1	44,6	8.74e5	1.62e-2	18,6

Антитела распознают CD33 независимо от его статуса гликозилирования.

[474] Была проанализирована способность антител к CD33 распознавать гликозилированный CD33. В таблице 14 показано, что антитела распознают V-домен независимо от его статуса гликозилирования. CD33 человека сильно гликозилирован 2 сайтами гликозилирования, расположенными в V-доме. В литературе сообщалось о различиях в уровне гликозилирования CD33 в разных клетках. Гликозилирование может потенциально нарушить связывание антитела с мишенью. В некоторых образцах перед тестированием V-домен был дегликозилирован с помощью PNGазы. Статус дегликозилирования подтверждали сдвигом на SDS-PAGE и MS. Все протестированные антитела, представленные в таблице 14 связывались с дегликозилированным V CD33 аналогично полностью гликозилированной версии, за исключением ADI-10163, ADI-10165, ADI-10167 и ADI-10173.

Таблица 14. Анализ Вiasoge связывания FAB с полностью гликозилированным по сравнению с дегликозилированным V-доме, выполненный при 37°C.

Антитело	Дегликозилированный V-домен			V-домен		
	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)
ADI-10159	9.78e5	1.2e-2	12,3	9.05e5	5.0e-3	5,56
ADI-10177	1.88e6	7.01e-2	38,2	1.56e6	8.57e-2	54,8
ADI-11776	4.85e6	1.36e-3	0,28	4.52e6	1.43e-2	0,33
ADI-11807	3.9e6	7.45e-4	0,19	3.07e6	8.47e-4	0,28
ADI-11809	3.4e6	7.11e-4	0,21	2.6e6	7.69e-4	0,3
ADI-11819	9.15e6	1.03e-3	0,11	6.75e6	9.16e-4	0,14
ADI-11830	6.8e6	2.69e-2	3,95	6.67e6	2.99e-2	4,5
ADI-	7.94e6	7.79e-3	0,98	7.6e6	8.68e-3	1,14

11835						
ADI-11801	2.1e6	1.15e-3	0,55	1.8e6	1.25e-3	0,69
ADI-10152	1.05e5	7.7e-2	76,8	4.88e5	4.09e-2	100
ADI-10154	3.13e5	6.55e-2	209	1.52e6	3.35e-1	220
ADI-10155	1.25e6	1.32e-1	105	5.48e5	4.67e-2	85,2
ADI-10157	4.11e5	2.61e-2	63,8	1.12e5	1.51e-2	134
ADI-10158	2.63e6	2.31e-1	88,1	1.04e6	1.33e-1	127
ADI-10160	1.7e6	2.25e-1	133	1.59e6	3.27e-1	206
ADI-10161	2.29e6	1.96e-1	85,6	1.29e6	1.24e-1	95,8
ADI-10163	1.68e6	2.56e-1	152	Отсутствие связывания		
ADI-10164	8.11e5	1.16e-1	143	1.29e6	3.7e-1	286
ADI-10165	1.3e6	2.03e-1	156	Отсутствие связывания		
ADI-10167	1.66e6	1.28e-1	77,8	Отсутствие связывания		
ADI-10168	Отсутствие связывания			Отсутствие связывания		
ADI-10173	6.74e5	1.31e-1	200	Отсутствие связывания		
ADI-11802	1.57e6	4.17e-3	2,65	1.34e6	4.35e-3	3,2
ADI-11812	Отсутствие связывания			Отсутствие связывания		
ADI-	5.78e6	1.8e-2	3,11	4.93e6	1.95e-2	3,95

11825						
ADI-11826	5.37e6	1.98e-2	3,69	5.12e6	2.25e-3	4,38
ADI-11828	3.588e6	1.89e-2	4,87	3.37e6	2.13e-2	6,3
ADI-11839	1.65e6	1.16e-1	70,3	9.19e6	4.1e-1	44,6

Антитела к CD33 связываются с ОНП R69G CD33.

[475] Была проанализирована способность антител к CD33 распознавать мутацию R69G в CD33. Хотя для CD33 описано несколько ОНП, R69G является особо значимой, возникает у 39-42% популяции. В таблице 15 показано связывание антител с CD33 человека, содержащим мутацию R69G.

Таблица 15. Анализ Вiasoge связывания FAB с R69G CD33.

Антитело	R69G CD33 человека			CD33 человека		
	k_d (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)
ADI-10159	4.26e5	2.43e-3	5,68	4.29e5	1.95e-3	4,53
ADI-10177	2.3e5	2.01e-3	87,4	5.58e5	6.36e-3	11,4
ADI-11776	1.98e6	4.26e-4	0,22	1.6e6	1.24e-3	0,78
ADI-11807	5.97e5	2.59e-4	0,43	1.14e6	3.32e-4	0,29
ADI-11809	8.15e5	1.79e-4	0,22	1.02e6	1.23e-6	0,0012
ADI-11819	2.78e6	2.44e-4	0,09	2.84e6	5.65e-5	0,02
ADI-11830	2.27e6	6.63e-3	2,94	1.99e6	5.47e-3	2,75
ADI-11835	3.07e6	2.05e-3	0,67	2.6e6	1.43e-3	0,53
ADI-11815	3.00e5	1.3e-3	4,34	3.39e5	7.91e-5	0,23
ADI-11801	Отсутствие связывания			7.56e5	4.17e-4	0,55
ADI-10152	2.88e5	2.18e-2	75,8	2.46e5	9.14e-3	37,2
ADI-10154	1.53e5	2.83e-2	186	1.92e5	8.33e-3	43,4
ADI-10155	2.33e5	1.05e-2	45,0	1.70e5	6.85e-3	40,2
ADI-10157	1.56e6	2.87e-2	17,8	2.82e6	7.60e-3	2,69
ADI-10158	5.30e5	3.31e-2	62,3	4.75e5	1.49e-2	3,14
ADI-10160	8.36e5	5.33e-2	63,7	6.37e5	2.69e-2	42,2
ADI-10161	6.29e5	3.07e-2	48,9	5.74e5	1.18e-2	20,6
ADI-10163	5.59e5	5.9e-2	106	5.15e5	2.75e-2	53,5
ADI-10164	3.08e5	3.5e-2	113	3.19e5	1.01e-2	31,5
ADI-10165	6.9e5	5.02e-2	72,7	5.91e5	1.88e-2	31,8

ADI-10167	1.22e6	8.74e-2	71,6	1.25e6	3.07e-2	24,4
ADI-10168	4.85e5	3.07e-2	63,5	3.75e5	1.75e-2	46,6
ADI-10173	Отсутствие связывания			2.12e5	1.25e-2	58,8
ADI-11802	Отсутствие связывания			4.9e5	1.54e-3	3,14
ADI-11812	3.38e5	2.28e-3	6,74	3.96e5	4.86e-4	1,23
ADI-11825	1.86e6	6.95e-3	3,74	2.13e6	3.8e-3	1,78
ADI-11826	1.89e6	7.23e-3	3,83	1.76e6	4.63e-3	2,63
ADI-11828	1.16e6	7.00e-3	6,03	1.32e6	3.51e-3	2,67
ADI-11839	Отсутствие связывания			8.74e5	1.62e-2	18,6

Антитела к CD33 связываются с ОНП S128N CD33

[476] Была проанализирована способность антител к CD33 распознавать мутацию S128N в CD33. В таблице 16 показано связывание антител с CD33 человека, содержащим мутацию S128N. Аффинность связывания ADI-10152, ADI-10154, ADI-10157, ADI-10158, ADI-10163, ADI-10164, ADI-10165, ADI-10167, ADI-10168 и ADI-10173 с CD33 человека нарушалась по причине ОНП S128N.

Таблица 16. Анализ Вiасоге связывания FАВ с S128N CD33.

Антитело	S128N CD33 человека			CD33 человека		
	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)
ADI-10152	2.74e5	3.39e-2	124	2.46e5	9.14e-3	37,2
ADI-10154	1.93e5	5.39e-2	279	1.92e5	8.33e-3	43,4
ADI-10155	1.87e5	1.59e-2	85	1.70e5	6.85e-3	40,2
ADI-10157	5.65e4	9.24e-3	163	2.82e6	7.60e-3	2,69
ADI-10158	5.73e5	4.17e-2	72,8	4.75e5	1.49e-2	3,14
ADI-10160	7.86e5	6.73e-2	85,7	6.37e5	2.69e-2	42,2
ADI-10161	6.05e5	3.85e-2	63,6	5.74e5	1.18e-2	20,6
ADI-10163	5.07e5	7.48e-2	147	5.15e5	2.75e-2	53,5
ADI-10164	1.93e5	5.39e-2	279	3.19e5	1.01e-2	31,5
ADI-10165	6.41e5	5.82e-2	90,7	5.91e5	1.88e-2	31,8
ADI-10167	1.28e6	1.27e-1	98,6	1.25e6	3.07e-2	24,4
ADI-10168	4.04e5	4.69e-2	116	3.75e5	1.75e-2	46,6
ADI-10173	1.83e5	3.42e-2	187	2.12e5	1.25e-2	58,8
ADI-11802	6.62e5	5.90e-4	0,809	4.9e5	1.54e-3	3,14
ADI-11812	5.56e5	1.12e-3	2,01	3.96e5	4.86e-4	1,23
ADI-11825	2.10e6	6.49e-3	3,09	2.13e6	3.8e-3	1,78
ADI-11826	2.17e6	5.74e-3	2,65	1.76e6	4.63e-3	2,63

ADI-11828	1.37e6	7.42e-3	5,41	1.32e6	3.51e-3	2,67
ADI-11839	9.63e5	2.84e-2	29,5	8.74e5	1.62e-2	18,6

ADI-11815 распознает уникальный конформационный эпитоп.

[477] Был проанализирован связывающий эпитоп CD33-связывающего домена ADI-11815. На Фиг. 6 и в таблице 17 продемонстрировано, что ADI-11815 имеет уникальный конформационный эпитоп. Это антитело связывается с полноразмерным ECD CD33 человека, но не с отдельными доменами и перекрестно не блокируется линтузумабом.

Таблица 17. Кинетические параметры связывания Fab ADI-11815 с разными доменами и SNP R69G CD33 человека.

	CD33 человека			V-домен			C-домен			SNP R69G CD33 человека			Тест-эпитопы для-лигандов-лигандов
	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	
ADI-11815	3.39e5	7.91e-5	0.23	Отсутствие связывания			Отсутствие связывания			3.00e5	1.3e-3	4.34	Нет

ADI-11801 связывается с уникальным эпитопом, который включает R69.

[478] Был проанализирован связывающий эпитоп CD33-связывающего домена, включая ADI-11815. На Фиг. 7 и в таблице 18 продемонстрирован эпитоп на CD33, который распознает ADI-11801. Его связывание с ECD CD33 человека отменяется мутацией R69G.

Таблица 18. Кинетика связывания Fab ADI-11801 с различными доменами CD33 и R69G ОНП.

	CD33 человека			V-домен			C-домен			ОНП R69G CD33 человека			Тест-эпитопы для-лигандов-лигандов
	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	K_D (нМ)	
ADI-11801	7.56e5	4.17e-4	0.55	1.80e6	1.25e-3	0.69	Отсутствие связывания			Отсутствие связывания			Нет

Пример 3: Оценка связывания TriNKET с клеткой, экспрессирующей NKG2D человека

[479] Была проанализирована способность TriNKET, которые включают NKG2D-связывающий домен и CD33-связывающий домен, связываться с NKG2D. Клетки EL4, трансдуцированные клетками NKG2D человека и клетками KHYG-1 человека, использовали для тестирования связывания с экспрессируемым клетками NKG2D человека. TriNKET разводили до максимальной концентрации, а затем серийно. Разведения mAb или TriNKET использовали для окрашивания клеток, а связывание TriNKET или mAb обнаруживали с использованием вторичного антитела против человеческого IgG, конъюгированного с флуорофором. Клетки анализировали проточной цитометрией, MFI связывания нормировали к контролям вторичных антител, чтобы получить значения кратности по сравнению с фоном.

[480] На фиг. 10A-10B показано связывание TriNKET, нацеленных на CD33, с NKG2D человека, экспрессируемым на клетках EL4 (вверху) или KHYG-1 (внизу). Сигнал

связывания FOB был сходным как для клеток EL4-hNKG2D, так и для клеток KHYG-1, ранжирование связывания между клонами также сохранялось на двух клеточных линиях. На Фиг. 10А показано связывание нацеленных на CD33 TriNKET с NKG2D человека, экспрессируемым на клетках EL4. На Фиг. 10В показано связывание нацеленных на CD33 TriNKET с NKG2D человека, экспрессируемым на клетках KHYG-1. Сигнал связывания FOB был сходным как для клеток EL4-hNKG2D, так и для клеток KHYG-1, ранжирование связывания между клонами также сохранялось на двух клеточных линиях.

Пример 4: Оценка связывания TriNKET или mAb с клеткой, экспрессирующей раковые антигены человека

[481] Была проанализирована способность TriNKET, которые включают NKG2D-связывающий домен и CD33-связывающий домен, связываться с CD33. Molm-13, линию клеток ОМЛ человека, использовали для оценки связывания моноклональных антител с CD33, экспрессируемым на поверхности клетки. mAb разводили до 2 мкг/мл, и для окрашивания клеток использовали разведения mAb. Связанное антитело обнаруживали с использованием вторичного антитела против человеческого IgG, конъюгированного с флуорофором. Клетки анализировали с помощью проточной цитометрии, связывание с экспрессируемым клетками CD33 сравнивали с окрашенными изотипами и неокрашенными популяциями клеток.

[482] Линии раковых клеток человека, экспрессирующие CD33, использовали для оценки связывания с опухолевым антигеном TriNKET, полученным из различных клонов, нацеленных на NKG2D. Клеточную линию ОМЛ человека Molm-13 использовали для оценки связывания TriNKET с клетками, экспрессирующими CD33. TriNKET разбавляли и инкубировали с соответствующими клетками. Связывание TriNKET обнаруживали с использованием вторичного антитела против человеческого IgG, конъюгированного с флуорофором. Клетки анализировали проточной цитометрией, MFI связывания с экспрессируемым клетками CD33 нормировали к контролям вторичных антител, чтобы получить значения кратности по сравнению с фоном.

[483] Была протестирована способность TriNKET CD33 связывать CD33, экспрессированный на клетках Molm-13. На Фиг. 8 показано связывание нацеленных на CD33 TriNKET с Molm-, показано MFI связывания шести анти-CD33-антител с CD33, экспрессируемым на клетках Molm-13. Все шесть антител связывались с экспрессируемым клетками CD33. Пять из шести антител демонстрируют более высокий сигнал связывания MFI по сравнению с линтузумабом.

[484] Была протестирована способность TriNKET CD33 индуцировать опосредованное покоящимися NK-клетками уничтожение клеток Molm-13 ОМЛ. Четыре различных нацеленных на CD33 домена были использованы с пятью нацеленными на NKG2D доменами для получения в общей сложности 20 различных TriNKET. Независимо от нацеленного на NKG2D домена, используемого в TriNKET, связывание с CD33 было консервативным для одного нацеленного на CD33 домена.

Пример 5: Оценка интернализации TriNKET или mAb

[485] Была проанализирована интернализация TriNKET после связывания с CD33 на поверхности клетки. Molm-13, линию клеток ОМЛ человека, использовали для оценки интернализации моноклональных антител, связанных с CD33, экспрессируемым на поверхности клетки. Моноклональные антитела разводили до 2 мкг/мл, и для окрашивания клеток использовали разведения mAb. После окрашивания поверхности образцы CD33 разделяли, половину образца помещали при 37 С на ночь для облегчения интернализации, а другую половину связанного с образцом антитела обнаруживали с использованием вторичного антитела против человеческого IgG, конъюгированного с флуорофором. Клетки фиксировали после окрашивания вторичным антителом и хранили при 4°С в течение ночи для анализа на следующий день. После пребывания в течение 24 часов при 37°С образцы были извлечены из инкубатора, и связанное антитело на поверхности клеток было обнаружено с использованием вторичного антитела против человеческого IgG, конъюгированного с флуорофором. Образцы фиксировали, и все образцы были проанализированы в один и тот же день. Интернализация антител рассчитывалась следующим образом: % интернализации = $(1 - (\text{MFI образца через 24 часа} / \text{исходный MFI})) * 100\%$.

[486] На Фиг. 9 показана интернализация антител к CD33, связанных с поверхностью клеток Molm-13, через 24 часа. Все антитела к CD33 продемонстрировали аналогичную интернализацию через 24 часа. Линтузумаб продемонстрировал немного более высокую интернализацию по сравнению с другими антителами к CD33.

Пример 6: Активация первичных НК-клеток с помощью TriNKET

[487] Была исследована способность TriNKET, которые включают NKG2D-связывающий домен и CD33-связывающий домен, активировать первичные НК-клетки. МКПК выделяли из лейкоцитарных пленок периферической крови человека с помощью центрифугирования в градиенте плотности. Выделенные МКПК промывали и готовили для выделения НК-клеток. НК-клетки выделяли с использованием метода отрицательного отбора с магнитными гранулами, чистота выделенных НК-клеток как правило составляла > 90% CD3-CD56+. Выделенные НК-клетки культивировали в среде, содержащей 100 нг/мл IL-2 для активации или оставляли в течение ночи без цитокина. IL-2-активированные НК-клетки использовали через 24-48 часов; покоящиеся НК-клетки всегда использовали на следующий день после очистки.

[488] Линии раковых клеток человека, экспрессирующие представляющую интерес раковую мишень, собирали из культуры, и клетки доводили до 2×10^6 /мл. Моноклональные антитела или TriNKET, нацеленные на представляющую интерес раковую мишень, разводили в культуральной среде. Покоящиеся и/или активированные НК-клетки собирали из культуры, клетки промывали и ресуспендировали при 2×10^6 /мл в культуральной среде. IL-2 и конъюгированные с флуорофором анти-CD107a добавляли к НК-клеткам для активации культуры. Брефельдин-А и монензин разводили в культуральной среде для блокирования транспортировки белка из клетки для окрашивания внутриклеточных цитокинов. В 96-луночный планшет добавляли 50 мкл

опухолевых мишеней, mAb/TriNKET, BFA/монензин и NK-клетки для достижения общего объема культуры 200 мкл. Планшет культивировали в течение 4 часов, прежде чем образцы были подготовлены для анализа FACS.

[489] После 4-часовой активации культуры клетки готовили для анализа проточной цитометрией с использованием конъюгированных с флуорофором антител к CD3, CD56 и IFN γ . Окрашивание CD107a и IFN γ анализировали в популяциях CD3-CD56+ для оценки активации NK-клеток.

[490] На Фиг. 12 показана TriNKET-опосредованная активация покоящихся NK-клеток человека в совместной культуре с CD33-экспрессирующими клетками THP-1 ОМЛ. Активацию NK-клеток человека оценивали с использованием продукции IFN γ и дегрануляции CD107a в качестве маркеров активации. Все TriNKET и моноклональные антитела активировали человеческие NK-клетки выше изотипического контроля. Сходная активность наблюдалась для четырех различных антител к CD33. Активность TriNKET зависела от клона, нацеленного на NKG2D, некоторые клоны обеспечивали лучшую активацию, опосредованную TriNKET, чем другие. Клоны NKG2D обладали сходной активностью с каждым из CD33-нацеленных доменов.

Пример 7: Первичный анализ цитотоксичности NK-клеток человека

[491] Была исследована способность TriNKET, которые включают NKG2D-связывающий домен и CD33-связывающий домен, индуцировать цитотоксичность NK-клеток в отношении клеток, экспрессирующих CD33. МКПК выделяли из лейкоцитарных пленок периферической крови человека с помощью центрифугирования в градиенте плотности. Выделенные МКПК промывали и готовили для выделения NK-клеток. NK-клетки выделяли с использованием метода отрицательного отбора с магнитными гранулами, чистота выделенных NK-клеток как правило составляла > 90% CD3-CD56+. Выделенные NK-клетки культивировали в среде, содержащей 100 нг/мл IL-2 или оставляли в течение ночи без цитокина. IL-2-активированные или покоящиеся NK-клетки использовали на следующий день в анализах цитотоксичности.

[492] Клетки KHYG-1 выдерживали в 10% HI-FBS-RPMI-1640 с 10 нг/мл IL-2. За день до использования в качестве эффекторных клеток в анализах уничтожения клетки KHYG-1 собирали из культуры и клетки вымывали из среды, содержащей IL-2. После промывания клетки KHYG-1 ресуспендировали в 10% HI-FBS-RPMI-1640 и оставляли в течение ночи без цитокина.

Анализ цитотоксичности DELFIA:

[493] Линии раковых клеток человека, экспрессирующие представляющую интерес мишень, собирали из культуры, клетки промывали HBS и ресуспендировали в питательной среде при концентрации 10^6 /мл для мечения реагентом BATDA (Perkin Elmer AD0116). При мечении клеток-мишеней соблюдались инструкции производителя. После мечения клетки трижды промывали HBS и ресуспендировали в культуральной среде при концентрации $0,5 \times 1,0 \times 10^5$ /мл. Для приготовления фоновых лунок аликвоту меченых клеток откладывали и клетки центрифугировали из среды. 100 мкл среды осторожно

добавляли в лунки в трех повторностях, чтобы не повредить осажденные клетки. В каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 100 мкл клеток, меченных BATDA. Лунки сохраняли для спонтанного высвобождения из клеток-мишеней, и лунки готовили для максимального лизиса клеток-мишеней путем добавления 1% Triton-X. Моноклональные антитела или TriNKET против представляющей интерес опухолевой мишени разводили в культуральной среде и в каждую лунку добавляли 50 мкл разведенного mAb или TriNKET. Покоящиеся и/или активированные НК-клетки собирали из культуры, клетки промывали и ресуспендировали при 10^5 - $2,0 \times 10^6$ /мл в культуральной среде в зависимости от желаемого соотношения Е:Т. В каждую лунку планшета добавляли 50 мкл НК-клеток, чтобы получить общий объем культуры 200 мкл. Планшет инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 2-3 часов перед проявлением анализа.

[494] После культивирования в течение 2-3 часов планшет вынимали из инкубатора и клетки осаждали центрифугированием при 200 g в течение 5 минут. 20 мкл супернатанта культуры переносили в чистый микропланшет, предоставленный производителем, и добавляли 200 мкл раствора европия комнатной температуры в каждую лунку. Планшет защищали от воздействия света и инкубировали на шейкере для планшетов при 250 об/мин в течение 15 минут. Данные считывали с планшета с помощью приборов Victor 3 или SpectraMax i3X. % специфического лизиса рассчитывали следующим образом: % специфического лизиса = ((экспериментальное высвобождение - самопроизвольное высвобождение) / (Максимальное высвобождение - Самопроизвольное высвобождение)) * 100%.

[495] На Фиг. 13 и на фиг. 14 показано уничтожение НК-клетками человека клеток-мишеней Molm-13 (фиг. 13) и ТНР-1 (фиг. 14), опосредованное нацеленными на CD33 TriNKET. Было проанализировано уничтожение НК-клетками человека клеток-мишеней Molm-13 ОМЛ, опосредованное нацеленными на CD33 TriNKET (фиг. 13). Покоящиеся эффекторные клетки НК использовали с клетками-мишенями Molm-13. Активированные эффекторные НК-клетки человека давали более высокое фоновое уничтожение по сравнению с покоящимися эффекторными НК-клетками человека. С эффекторными НК-клетками TriNKET были способны увеличивать лизис против клеток-мишеней Molm-13 ОМЛ. Сходная активность каждого TriNKET наблюдалась с покоящимися и активированными НК-клетками человека, а также с клетками-мишенями Molm-13.

[496] Было проанализировано уничтожение НК-клетками человека клеток-мишеней ТНР-1 ОМЛ, опосредованное нацеленными на CD33 TriNKET (фиг. 14). Активированные эффекторные НК-клетки человека использовали с клетками ТНР-1 (фиг. 14), что приводило к более высокому фоновому уничтожению по сравнению с покоящимися эффекторными НК-клетками человека. С эффекторными НК-клетками TriNKET были способны увеличивать лизис против клеток-мишеней ТНР-1 ОМЛ. Сходная активность каждого TriNKET наблюдалась с покоящимися и активированными НК-клетками человека, а также с клетками-мишенями ТНР-1.

[497] Таким образом, с эффекторными НК-клетками TriNKET были способны

увеличивать лизис против клеток-мишеней Molm-13 (ФИГ. 13) и ТНР-1 (фиг. 14) ОМЛ. Сходная активность каждого TriNKET наблюдалась с покоящимися и активированными НК-клетками человека, а также с клетками-мишенями Molm-13 (фиг.) 13) и ТНР-1 (фиг. 14).

[498] На Фиг. 15А, фиг. 16, и фиг. 17А показано уничтожение эффекторными клетками КНУГ-1 клеток-мишеней Molm-13 (фиг. 15А), EOL-1 (фиг. 16) и ТНР-1 (фиг. 17А) ОМЛ человека, соответственно. Было продемонстрировано, что клетки КНУГ-1 экспрессируют поверхностный NKG2D, но не экспрессируют CD16. Следовательно, здесь опосредованное TriNKET уничтожение зависит от опосредованной NKG2D активации эффекторных клеток КНУГ-1. TriNKET были способны опосредовать уничтожение эффекторными клетками КНУГ-1 всех трех линий клеток-мишеней ОМЛ человека. Аналогично активность TriNKET была продемонстрирована на всех трех линиях клеток-мишеней.

[499] Также была протестирована опосредованная TriNKET цитотоксичность покоящихся НК-клеток человека. На Фиг. 15В и фиг. 17В показано, что TriNKET также опосредовали цитотоксичность покоящихся НК-клеток человека против клеток Molm-13 (фиг. 15В) и ТНР-1 (фиг. 17В) ОМЛ человека. На Фиг. 15В показано, что TriNKET опосредовали уничтожение покоящимися НК-клетками человека клеток Molm-13 ОМЛ. На фиг. 15В отношение покоящихся эффекторных НК-клеток человека (Е) к клеткам-мишеням (Т) (Е:Т) составляло 10:1. Отношение Е:Т может отражать различия в максимальном % лизиса.

[500] TriNKET также опосредовали уничтожение покоящимися человеческими НК-клетками клеток-мишеней ТНР-1, которые экспрессируют высокоаффинный FcγRI. На Фиг. 17В показано, что TriNKET опосредовали уничтожение покоящимися НК-клетками человека клеток ТНР-1 ОМЛ, при этом Е:Т составляло 5:1.

Пример 8: Оценка связывания TriNKET с клетками, экспрессирующими NKG2D человека

[501] 107 mAb было идентифицировано как моноклональное антитело с высокой аффинностью связывания с CD33. Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей 107-F405L, Fc-варианта 107, представлены ниже. 107-F405L mAb включало замену Leu на Phe в положении 405 (согласно нумерации EU) в Fc-домене CH3. Lys может быть необязательно включен на С-конце тяжелой цепи.

Тяжелая цепь mAb 107-F405L

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQ
DGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLNAGELDVWGQ
 GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFPQAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
 CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLL

YSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:199]

Легкая цепь mAb 107-F405L

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLA~~WY~~QKPKGKAPKLLIYEASSLES
 GVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPD~~DFATYYCQQSQSYPPIT~~FGGGTKVEIKRTVAAPS~~VFI~~
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLN~~NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK~~STYSL
 STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[SEQ ID NO:200]

[502] A49-F3'-TriNKET-107, производное TriNKET mAb 107, описано в разделе II - Мультиспецифические связывающие белки. Аминокислотные последовательности этого TriNKET представлены в SEQ ID NO: 187, 189 и 190.

[503] Способность A49-F3'-TriNKET-107 связываться с NKG2D оценивали с использованием клеток EL4, трансдуцированных NKG2D человека (EL4-hNKG2D). Вкратце, серийно разводили mAb A 49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L. Клетки EL4-hNKG2D инкубировали с разбавленными растворами TriNKET или mAb. Связывание TriNKET или mAb с клетками EL4 обнаруживали с использованием вторичного антитела против человеческого IgG, конъюгированного с флуорофором. Клетки анализировали проточной цитометрией, и значения кратности по сравнению с фоном рассчитывали путем нормирования MFI связывания с MFI контрольной группы, в которой клетки инкубировали только со вторичным антителом.

[504] Как показано на фиг. 35, 107-F405L mAb показало отсутствие связывания с клетками EL4-hNKG2D. A49-F3'-TriNKET-107 продемонстрировал слабое связывание с клетками EL4-hNKG2D, не достигая насыщения даже при высоких концентрациях 100 мкг/мл.

Пример 9: Оценка связывания TriNKET с клетками, экспрессирующими CD33 человека

[505] Способность A49-F3'-TriNKET-107 связываться с CD33 оценивали с использованием линий раковых клеток человека, экспрессирующих CD33. Вкратце, клеточные линии ОМЛ человека Mv4-11 и Molm-13, которые экспрессировали CD33, инкубировали с серийно разведенными растворами A49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L mAb. Связывание A49-F3'-TriNKET-107 или 107-F405L mAb с клетками AML обнаруживали с использованием вторичного антитела против человеческого IgG, конъюгированного с флуорофором. Клетки анализировали проточной цитометрией, и значения кратности по сравнению с фоном рассчитывали путем нормирования MFI связывания с MFI контрольной группы, в которой клетки инкубировали только со вторичным антителом.

[506] Как показано на фиг. 36А и 36В, A49-F3'-TriNKET-107 продемонстрировало снижение способности к связыванию в три-четыре раза по сравнению с 107-F405L mAb как на клетках Molm-13, так и на клетках Mv4-11. Было также обнаружено, что A49-F3'-TriNKET-107 связывается с клетками с более высокой максимальной кратностью

относительно фона по сравнению с 107-F405L mAb.

Пример 10: Оценка интернализации TriNKET

[507] Интернализацию A49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L mAb при связывании с CD33 оценивали с использованием клеточных линий ОМЛ человека EOL-1 и Molm-13, которые экспрессировали CD33 на поверхности клетки. Вкратце, клетки инкубировали с 2 мкг/мл A49-F3'-TriNKET-107 или 107-F405L mAb в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем образцы клеток были разделены на три части. Первую и вторую части помещали при 37 °C на 2 часа и 24 часа соответственно, чтобы позволить антителу интернализироваться. Затем клетки инкубировали с конъюгированным с флуорофором вторичным антителом против IgG человека и фиксировали для анализа проточной цитометрией. Третью часть клеточных образцов, используемую для установления исходного уровня, инкубировали с конъюгированным с флуорофором вторичным антителом против человеческого IgG без инкубации при 37°C. Клетки фиксировали после окрашивания вторичным антителом и хранили при 4°C для анализа на следующий день (когда была готова первая половина образцов). Количество A49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L mAb, связанных с поверхностью клетки, анализировали с помощью проточной цитометрии в тот же день. Интернализация антител рассчитывалась следующим образом:
% интернализации = $(1 - (\text{MFI 24-часового образца} / \text{MFI исходного образца})) \times 100\%$.

[508] Как показано на фиг. 37A и 37B, интернализация A49-F3'-TriNKET-107 и 107-F405L mAb после воздействия CD33 увеличивалась с течением времени на клетках EOL-1 и Molm-13. В обеих клетках 107-F405L mAb интернализировалось быстрее и в большей степени, чем A49-F3'-TriNKET-107.

Пример 11: Активация первичных НК-клеток с помощью TriNKET

[509] Способность A49-F3'-TriNKET-107 вызывать цитотоксичность первичных НК-клеток против клеток ОМЛ человека оценивали с использованием анализа цитотоксичности DELFIA. Вкратце, МКПК выделяли из лейкоцитарных пленок периферической крови человека с помощью центрифугирования в градиенте плотности. Выделенные МКПК промывали, и НК-клетки выделяли с использованием метода отрицательного отбора с магнитными гранулами. Чистота выделенных НК-клеток как правило составляла >90% CD3'CD56⁺. Выделенные НК-клетки оставляли в течение ночи без цитокина.

[510] На следующий день из культуры собирали клеточные линии ОМЛ человека Molm-13, TNP-1 и EOL-1. Клетки ОМЛ промывали HBS и ресуспендировали в питательной среде при концентрации 10⁶ клеток/мл для мечения реагентом BATDA (Perkin Elmer AD0116) с соблюдением инструкций производителя. После мечения клетки ОМЛ трижды промывали HBS и ресуспендировали в культуральной среде при концентрации 0,5-1,0×10⁵ клеток/мл. В каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 100 мкл клеток, меченных BATDA.

[511] Тестируемые TriNKET или mAb разводили в культуральной среде и в каждую лунку добавляли 50 мкл разведенных TriNKET или mAb. Покоящиеся НК-клетки

собирали из культуры, промывали и ресуспендировали при 10^5 - $2,0 \times 10^6$ клеток/мл в культуральной среде в зависимости от желаемого соотношения Е:Т, равного 5:1. В каждую лунку планшета добавляли 50 мкл НК-клеток, чтобы получить общий объем культуры 200 мкл. Планшет инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 2-3 часов.

[512] После культивирования планшет вынимали из инкубатора и клетки осаждали центрифугированием при $200 \times g$ в течение 5 минут. 20 мкл супернатанта культуры переносили в чистый микропланшет, предоставленный производителем. Супернатант из меченых клеток, инкубированных отдельно, использовали для измерения спонтанного высвобождения TDA. Супернатант меченых клеток, инкубированных с 1% Triton-X, использовали для измерения максимального лизиса клеток-мишеней. Супернатант из меченых клеток перед инкубацией в течение 2-3 часов использовали для измерения фона и в целях контроля качества.

[513] 200 мкл раствора европия комнатной температуры добавляли в каждую лунку, содержащую культуральный супернатант. Планшет защищали от воздействия света и инкубировали на шейкере для планшетов при 250 об/мин в течение 15 минут. Флуоресценцию измеряли с помощью прибора Victor 3 или SpectraMax i3X.

[514] Уровни флуоресценции представляют лизис клеток-мишеней. Значения % специфического лизиса рассчитывали следующим образом: % специфического лизиса = ((экспериментальное высвобождение - самопроизвольное высвобождение) / (Максимальное высвобождение - Самопроизвольное высвобождение) \times 100%.

[515] В этом анализе были протестированы A49-F3'-TriNKET-107 и несколько моноклональных антител. Моноклональные антитела включают 107-F405L mAb, 107-DE mAb, линтузумаб-GA и 280-31-01(mut)-DE. 107-DE mAb представляет собой вариант 107 mAb с заменами S239D и I332E в Fc для усиления активности АЗКЦ (выделено жирным шрифтом и подчеркнуто в приведенной ниже последовательности). Аминокислотная последовательность тяжелой цепи 107-DE показана ниже, необязательно с Lys на С-конце.

Тяжелая цепь mAb 107-DE

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYWMSWVRQAPGKGLEWVATIKQ
DGSEKSYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCCARPLNAGELDVWGQ
 GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
 TFPQAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
 CPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
 KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE
 PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
 LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[SEQ ID NO:201]

[516] Легкая цепь mAb 107-DE идентична легкой цепи mAb 107-F405L [SEQ ID NO:200].

[517] 280-31-01(mut)-DE представляет собой вариант 280-31-01 клона антитела (mut), описанный в WO2012045752 с заменами S239D и I332E в Fc для усиления

активности АЗКЦ (выделено жирным шрифтом и подчеркнуто в приведенной ниже последовательности). Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи 280-31-01 (mut)-DE показаны ниже, необязательно с Lys на С-конце тяжелой цепи.

Тяжелая цепь 280-31-01(mut)-DE

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPI
 LGVADYAQKFQGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNWADAFDIWGQGT
 MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
 APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF
 LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO:202)

Легкая цепь 280-31-01(mut)-DE

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
 GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDSSITFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
 SDEQLKSGTASVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSLST
 LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO:203)

[518] ОНП в гене CD16 может приводить к вариантам V158 или F158 белка CD16 человека. CD16 с F158, как известно, имеет пониженную аффинность связывания CD16 с Fc, чем CD16 с V158, тем самым снижая антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). Следовательно, NK-клетки, имеющие CD16-F158, менее чувствительны к стимуляции CD16, чем NK-клетки, экспрессирующие CD16-V158. Действительно, как показано на фиг. 38А, mAb 107-F405L приводило только к низкому уровню уничтожения клеток Molm-13 NK-клетками, которые экспрессировали только низкоаффинный вариант CD16 (CD16^{F/F}). Для сравнения, A49-F3'-TriNKET-107 опосредовало более сильное уничтожение NK-клетками с более высоким специфическим лизисом клеток Molm-13, вероятно, благодаря его дополнительной способности взаимодействовать с NK-клетками посредством связывания NKG2D. Аналогичным образом, при инкубации с NK-клетками, которые имели этот ОНП в одном аллеле (CD16^{V/F}), A49-F3'-TriNKET-107 проявлял более сильную активность в отношении уничтожения клеток EOL-1, чем 107-F405L mAb (фиг. 38В).

[519] Клетки ТНР-1 экспрессируют FcγRI, который может связываться с Fc IgG1 с высокой аффинностью. Конкуренция за связывание Fc клетками-мишенями может дополнительно снизить уничтожение NK-клетками. Следовательно, как показано на фиг. 38С и 38D, когда клетки ТНР-1 инкубировали с NK-клетками CD16^{F/F} в присутствии 107-F405L или mAb линтузумаб-GA, специфического лизиса клеток ТНР-1 не наблюдалось. Даже 107-DE, вариант 107, усиливающий АЗКЦ, не смог вызвать цитотоксичность NK-клеток. Среди протестированных моноклональных антител только 280-31-01(mut)-DE,

вариант клона антитела 280-31-01 (mut), усиливающий АЗКЦ, описанный в WO2012045752, проявлял активность в отношении уничтожения клеток при высоких концентрациях. Примечательно, что А49-F3'-TriNKET-107 опосредовало более сильное уничтожение NK-клетками с более высоким специфическим лизисом клеток THP-1, вероятно, благодаря его дополнительной способности взаимодействовать с NK-клетками посредством связывания NKG2D.

Пример 12: Активация первичных CD8⁺ Т-клеток с помощью TriNKET

[520] NKG2D экспрессируется на NK-клетках и многих Т-клетках, включая CD8⁺ Т-клетки. Способность А49-F3'-TriNKET-107 вызывать цитотоксичность CD8⁺ Т-клеток против клеток ОМЛ человека оценивали с использованием анализа цитотоксичности DELFIA.

[521] Вкратце, МКПК выделяли из лейкоцитарных пленок периферической крови человека с помощью центрифугирования в градиенте плотности. Выделенные МКПК стимулировали 1 мкг/мл конканавалина А (ConA) при 37°C в течение 18 часов. Затем ConA удаляли, и МКПК культивировали с 25 ед./мл IL-2 при 37°C в течение 4 дней. CD8⁺ Т-клетки очищали методом отрицательного отбора с магнитными гранулами, затем культивировали в среде, содержащей 10 нг/мл IL-15, при 37°C в течение 7-13 дней.

[522] Первичные эффекторные CD8⁺ Т-клетки человека, полученные выше, были охарактеризованы на предмет клеточных маркеров. Клетки окрашивали конъюгированными с флуорофором антителами против CD3, CD8, NKG2D и CD16 и анализировали проточной цитометрией. Как показано на фиг. 39, выделенные CD8⁺ Т-клетки имели высокую чистоту, так как более 99% из них были положительными по экспрессии CD3, CD8 и NKG2D и отрицательными по экспрессии CD16.

[523] Для оценки способности А49-F3'-TriNKET-107 вызывать цитотоксичность первичных CD8⁺ Т-клеток, клетки Molm-13 собирали из культуры, промывали и ресуспендировали в питательной среде при концентрации 10⁶ клеток/мл. Клетки метили реагентом BATDA (Perkin Elmer AD0116) с соблюдением инструкций производителя. После мечения клетки трижды промывали HBS и ресуспендировали в культуральной среде при концентрации 0,5×10⁵ клеток/мл. В каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 100 мкл клеток, меченных BATDA. В каждую лунку добавляли 50 мкл серийно разведенных моноклональных антител или TriNKET.

[524] CD8⁺ эффекторные Т-клетки собирали из культуры, промывали и ресуспендировали при 5×10⁶ клеток/мл в культуральной среде. В каждую лунку планшета добавляли 50 мкл CD8⁺ Т-клеток для достижения соотношения Е:Т, равного 50:1, и общего объема культуры 200 мкл. Планшет инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 3,5 часов. После инкубации клетки осаждали центрифугированием при 500×g в течение 5 минут. 20 мкл супернатанта культуры переносили в чистый микропланшет, предоставленный производителем. Супернатант из меченых клеток, инкубированных отдельно, использовали для измерения спонтанного высвобождения TDA. Супернатант меченых клеток, инкубированных с 1% Triton-X, использовали для измерения

максимального лизиса клеток-мишеней.

[525] 200 мкл раствора европия комнатной температуры добавляли в каждую лунку. Планшет защищали от воздействия света и инкубировали на шейкере для планшетов при 250 об/мин в течение 15 минут. Флуоресценцию измеряли с помощью прибора SpectraMax i3X.

[526] Уровни флуоресценции представляют лизис клеток-мишеней. Значения % специфического лизиса рассчитывали следующим образом: % специфического лизиса = ((экспериментальное высвобождение - самопроизвольное высвобождение) / (Максимальное высвобождение - Самопроизвольное высвобождение) × 100%.

[527] Как показано на фиг. 40А и 40В, А49-F3'-TriNKET-107 повышал цитотоксическую активность первичных CD8⁺ Т-клеток человека в зависимости от дозы. А49-F3'-TriNKET-H76, белок, описанный в разделе II - Мультиспецифические связывающие белки (имеющие полипептиды, содержащие последовательности SEQ ID NO: 197, 189 и 190), также был активен в этих условиях, но проявлял меньшую активность, чем А49-F3'-TriNKET-107. Моноклональное антитело 107-F405L и нецелевой TriNKET не проявляли этой активности.

Пример 13: Связывание TriNKET с моноцитами

[528] Экспрессию CD33 на клетках крови оценивают проточной цитометрией, используя метод, описанный в примере 9. Вкратце, цельную кровь человека инкубировали с А49-F3'-TriNKET-107 или человеческим антителом изотипического контроля IgG1, конъюгированным с флуорофором. Связывание А49-F3'-TriNKET-107 или антитела изотипического контроля обнаруживали с помощью проточной цитометрии. Для оценки уровней связывания на определенных типах клеток в инкубацию добавляли конъюгированные с флуорофором антитела, которые связываются с поверхностными маркерами NK-клеток, CD8⁺Т-клетки, CD4⁺Т-клетки, В-клетки и моноциты, а также наличие или отсутствие связывания этих антител использовали для гейтирования при анализе данных проточной цитометрии.

[529] Как показано на фиг. 41А-41Е, связывание А49-F3'-TriNKET-107 с NK-клетками было слабым по сравнению с нецелевым человеческим антителом изотипического контроля IgG1, тогда как наблюдалось сильное связывание TriNKET с CD33⁺ моноцитами.

Пример 14: Долгосрочная цитотоксичность NK-клеток, опосредованная TriNKET

[530] NK-клетки обладают естественной способностью воспринимать трансформированные или подвергнутые стрессу клетки и уничтожать их, но не уничтожать здоровые клетки. Мы протестировали способность А49-F3'-TriNKET-107 сохранять естественную селективную цитотоксичность NK-клеток, используя клетки ОМЛ Molm-13 и первичные моноциты человека в качестве клеток-мишеней. Клетки Molm-13 были получены из банка клеток DSMZ. Первичные моноциты человека выделяли из периферической крови человека. Вкратце, МКПК выделяли из лейкоцитарных пленок

периферической крови человека с помощью центрифугирования в градиенте плотности. Моноциты выделяли методом отрицательного отбора. Экспрессия CD33 на первичных моноцитах человека и клетках ОМЛ Molm-13 была подтверждена анализом проточной цитометрии (фиг. 42А-42В).

[531] Первичные НК-клетки человека выделяли из периферической крови человека. Вкратце, МКПК выделяли из лейкоцитарных пленок периферической крови человека с помощью центрифугирования в градиенте плотности. НК-клетки выделяли методом отрицательного отбора. Чтобы отличить клетки-мишени от НК-клеток в совместной культуре, клетки-мишени метили флуоресцентной меткой. В частности, выделенные моноциты метили реагентом для мечения живых клеток IncuCyte CytoLight Rapid в соответствии с рекомендациями производителя. Клетки Molm-13 инфицировали лентивирусом, кодирующим ядерный GFP, и клетки со стабильной экспрессией отбирали пурамицином.

[532] Выделенные НК-клетки и клетки-мишени смешивали при соотношении Е:Т, равном 10:1 в присутствии 20 нМ А49- $F3'$ -TriNKET-107. Неспецифическая активация НК-клеток в совместных культурах проводилась параллельно в качестве группы положительного контроля для уничтожения клеток ОМЛ. Смесь добавляли на μ -слайд Ibidi. Покадровые изображения для фазового и зеленого каналов собирали каждый час, по 3 изображения на образец, с использованием прибора IncuCyte S3. Изображения анализировали с помощью программного обеспечения IncuCyte S3. Живые клетки-мишени обнаруживали по зеленой флуоресценции, и количество зеленых клеток в каждый момент времени нормировали к количеству зеленых клеток в момент 0 из того же образца.

[533] Как показано на фиг. 43А и 43В, клетки ОМЛ Molm-13 были способны к пролиферации в присутствии только НК-клеток, но рост клеток-мишеней существенно подавлялся А49- $F3'$ -TriNKET-107. Напротив, А49- $F3'$ -TriNKET-107 не опосредует уничтожение НК-клетками человека нормальных моноцитов при длительном совместном культивировании. Активность А49- $F3'$ -TriNKET-107 была сходной с активностью РМА+иономицин, который также сохраняет естественную селективность НК-клеток. Эти результаты позволяют предположить, что А49- $F3'$ -TriNKET-107 избирательно скомпрометировал раковые клетки и потенциально имел широкое терапевтическое окно.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[534] Полное описание каждого из патентных документов и научных статей, упомянутых в данном документе, включено посредством ссылки для всех целей.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[535] Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в данном документе. Таким образом, объем изобретения указан в прилагаемой формуле изобретения, а не в

предшествующем описании, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в ее объем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Белок, содержащий:

(a) первый антигенсвязывающий сайт, содержащий Fab-фрагмент, который связывает NKG2D;

(b) второй антигенсвязывающий сайт, содержащий одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), который связывает CD33, содержащий переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи; и

(c) Fc-домен антитела или его часть, достаточную для связывания CD16, или третий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD16, причем scFv связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16, или третий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD16 через шарнир, содержащий Ala-Ser или Gly-Ala-Ser.

2. Белок по п. 1, где scFv связан с Fc-доменом антитела.

3. Белок по пп. 1 или 2, где переменный домен тяжелой цепи scFv образует дисульфидный мостик с переменным доменом легкой цепи scFv.

4. Белок по п. 3 где дисульфидный мостик образован между C44 переменного домена тяжелой цепи и C100 переменного домена легкой цепи.

5. Белок по любому из пп. 1-4, где scFv связан с Fc-доменом антитела, причем переменный домен легкой цепи scFv расположен на N-конце переменного домена тяжелой цепи scFv и связан с переменным доменом тяжелой цепи scFv через гибкий линкер (GlyGlyGlyGlySer)₄ ((G4S)₄), а Fab связан с Fc-доменом антитела.

6. Белок по любому из пп. 2-4, где переменный домен тяжелой цепи scFv связан с переменным доменом легкой цепи scFv через гибкий линкер.

7. Белок по п. 6, где гибкий линкер содержит (GlyGlyGlyGlySer)₄ ((G4S)₄).

8. Белок по любому из пп. 2-4 или 6-7, где переменный домен тяжелой цепи scFv расположен на N-конце или C-конце переменного домена легкой цепи scFv.

9. Белок по п. 8, где переменный домен легкой цепи scFv расположен на N-конце переменного домена тяжелой цепи scFv.

10. Белок по любому из пп. 1-9, где Fab-фрагмент связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16 или третьего антигенсвязывающего сайта, который связывает CD16.

11. Белок по п. 10, где часть тяжелой цепи Fab-фрагмента включает переменный домен тяжелой цепи и домен CH1, при этом переменный домен тяжелой цепи связан с доменом CH1.

12. Белок по п. 10 или 11, где Fab-фрагмент связан с Fc-доменом антитела.

13. Белок по любому из пп. 1-12, где первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит: (1) переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192, 112 и 193, соответственно; и переменный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные

последовательностями SEQ ID NO:114, 115 и 116, соответственно;

(10) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192, 112 и 597, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:114, 115 и 116, соответственно; или

(11) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192, 112 и 123, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:114, 115 и 116, соответственно.

14. Белок по любому из пп. 1-13, где первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит: (1) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:87, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:88; (2) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:81, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:82; (3) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:83, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:84; (4) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:85, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:86; (5) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:191, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:88; (6) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:89, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:90;

(7) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:586, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88;

(8) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:589, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по

меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88;

(9) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:592, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88;

(10) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:595, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88; или

(11) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:91, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88.

15. Белок по любому из пп. 1-14, где второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1 тяжелой цепи (CDRH1), CDR2 тяжелой цепи (CDRH2) и CDR3 тяжелой цепи (CDRH3), и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1 легкой цепи (CDRL1), CDR2 легкой цепи (CDRL2) и CDR3 легкой цепи (CDRL3), причем аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 указаны в SEQ ID NO: 181, 46, 182, 48, 49 и 50; 434, 22, 435, 24, 25 и 26; 181, 28, 436, 30, 31 и 32; 183, 34, 184, 36, 185 и 38; 437, 40, 438, 42, 43 и 44; 181, 52, 439, 54, 55 и 56; 440, 58, 441, 60, 61 и 62; 442, 64, 443, 66, 67 и 68; 181, 70, 444, 72, 73 и 74; 445, 76, 446, 78, 79 и 80; 304, 305, 306, 307, 308 и 309; 310, 311, 312, 313, 314 и 315; 316, 317, 318, 319, 320 и 321; 322, 323, 324, 325, 326 и 327; 328, 329, 330, 331, 332 и 333; 334, 335, 336, 337, 338 и 339; 340, 341, 342, 343, 344 и 345; 346, 347, 348, 349, 350 и 351; 352, 353, 354, 355, 356 и 357; 358, 359, 360, 361, 362 и 363; 364, 365, 366, 367, 368 и 369; 370, 371, 372, 373, 374 и 375; 376, 377, 378, 379, 380 и 381; 382, 383, 384, 385, 386 и 387; 388, 389, 390, 391, 392 и 393; 394, 395, 396, 397, 398 и 399; 400, 401, 402, 403, 404 и 405; 406, 407, 408, 409, 410 и 411; 412, 413, 414, 415, 416 и 417; 422, 423, 424, 425, 426 и 427; или 428, 429, 430, 431, 432 и 433, соответственно.

16. Белок по любому из пп. 1-15, где второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит:

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:9, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:10;

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:1, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:2;

выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243.

19. Белок по любому из пп. 2-16, содержащий последовательность, выбранную из SEQ ID NO:189, SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:244 и SEQ ID NO:245.

20. Белок по любому из пп. 2-16, содержащий последовательность по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 188, 198, 206-223 и 447-488.

21. Белок по любому из пп. 2-16, содержащий последовательность по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 188, 198, 206-223 и 447-488.

22. Белок по любому из пп. 2-16, содержащий последовательность по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 188, 198, 206-223 и 447-488.

23. Белок по любому из пп. 2-16, содержащий последовательность по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243.

24. Белок по любому из пп. 2-16, содержащий последовательность по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243.

25. Белок по любому из пп. 2-16, содержащий последовательность по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243.

26. Белок, содержащий:

первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D;

второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержащий

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную вариабельному домену тяжелой цепи, указанному в таблице 1, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную вариабельному домену легкой цепи, указанному в таблице 1; и

Fc-домен антитела или его часть, достаточную для связывания CD16, или третий антигенсвязывающий сайт, который связывает CD16.

27. Белок по п. 26, где первый антигенсвязывающий сайт, который связывает NKG2D, содержит: (1) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192, 112 и 193, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:114, 115 и 116, соответственно; (2) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности определяющей комплементарность области 1 (CDR1), определяющей комплементарность области 2 (CDR2) и определяющей комплементарность области 3 (CDR3), представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:93, 94 и 95, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:96, 97 и 98, соответственно; (3) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:99, 100 и 101, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:102, 103 и 104, соответственно; (4) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:105, 106 и 107, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:108, 109 и 110, соответственно; (5) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192, 112 и 195, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:114, 115 и 116, соответственно; (6) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:117, 118 и 119, соответственно; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:120, 121 и 122, соответственно;

(7) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, представленные аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:192,

содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:88; (6) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:89, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:90;

(7) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:586, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88;

(8) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:589, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88;

(9) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:592, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88;

(10) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:595, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO:88; или

(11) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:91 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% идентичную SEQ ID NO:88.

29. Белок по любому из пп. 26-28, где второй антигенсвязывающий сайт, который связывает CD33, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1 тяжелой цепи (CDRH1), CDR2 тяжелой цепи (CDRH2) и CDR3 тяжелой цепи (CDRH3), и переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1 легкой цепи (CDRL1), CDR2 легкой цепи (CDRL2) и CDR3 легкой цепи (CDRL3), причем аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 указаны в SEQ ID NO: 181, 46, 182, 48, 49 и 50; 434, 22, 435, 24, 25 и 26; 181, 28, 436, 30, 31 и 32; 183, 34, 184, 36, 185 и 38; 437, 40, 438, 42, 43 и 44; 181, 52, 439, 54, 55 и 56; 440, 58, 441, 60, 61 и 62; 442, 64, 443, 66, 67 и 68; 181, 70, 444, 72, 73 и 74; 445, 76, 446, 78, 79 и 80; 304, 305, 306, 307, 308 и 309; 310, 311, 312, 313, 314 и 315; 316, 317, 318, 319, 320 и 321; 322, 323, 324, 325, 326 и 327; 328, 329, 330, 331, 332 и 333; 334, 335, 336, 337, 338 и 339; 340, 341, 342, 343, 344 и 345; 346, 347, 348, 349, 350 и 351; 352, 353, 354, 355, 356 и 357; 358, 359, 360, 361, 362 и 363; 364, 365, 366, 367, 368 и 369; 370, 371, 372, 373, 374 и 375; 376, 377, 378, 379, 380 и 381; 382, 383, 384, 385, 386 и 387; 388, 389, 390, 391, 392 и 393; 394, 395, 396, 397, 398 и 399; 400, 401, 402, 403, 404 и 405; 406, 407, 408, 409, 410 и 411; 412, 413, 414,

415, 416 и 417; 422, 423, 424, 425, 426 и 427; или 428, 429, 430, 431, 432 и 433, соответственно.

30. Белок по любому из пп. 27-29, где варибельный домен тяжелой цепи и варибельный домен легкой цепи присутствуют в одном полипептиде.

31. Белок по любому из пп. 27-30, где варибельный домен тяжелой цепи и варибельный домен легкой цепи второго антигенсвязывающего сайта присутствуют в одном полипептиде.

32. Белок по любому из пп. 1-31, где белок связывается с NKG2D с K_D , равной 10 нМ или более низкой аффинностью, необязательно при этом K_D измеряют анализом поверхностного плазмонного резонанса (ППР) Biacore.

33. Состав, содержащий белок по любому из пп. 1-32 и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Способ лечения рака, экспрессирующего CD33, при этом способ включает введение эффективного количества белка по любому из пп. 1-32 или состава по п. 33 нуждающемуся в этом субъекту.

35. Способ по п. 34, где рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), миелоидного бластного криза ХМЛ, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острой лимфобластной лимфомы, миелопролиферативных новообразований (МПН), лимфомы, неходжкинских лимфом и классической лимфомы Ходжкина.

36. Способ по п. 35, где ОМЛ выбран из недифференцированного острого миелобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза с минимальным созреванием, острого миелобластного лейкоза с созреванием, острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), острого миеломоноцитарного лейкоза, острого миеломоноцитарного лейкоза с эозинофилией, острого моноцитарного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза (ОМКЛ), острого базофильного лейкоза, острого панмиелоза с фиброзом и бластной плазмацитоидной дендритно-клеточной неоплазии (БПДКН).

37. Способ по п. 35 или 36, где ОМЛ характеризуется экспрессией CLL-1 на стволовых клетках лейкоза (LSC - англ.: leukemia stem cells) ОМЛ.

38. Способ по п. 37, где LSC дополнительно экспрессируют мембранный маркер, выбранный из CD34, CD38, CD123, TIM3, CD25, CD32 и CD96.

39. Способ по любому из пп. 35-37, где ОМЛ представляет собой минимальную остаточную болезнь (МОБ).

40. Способ по п. 39, где МОБ характеризуется наличием или отсутствием мутации, выбранной из FLT3-ITD ((Fms-подобная тирозинкиназа 3)-внутренние тандемные дубликации (ITD)), NPM1 (нуклеофозмин 1), DNMT3A (ген ДНК-метилтрансферазы DNMT3A) и IDH (изоцитратдегидрогеназа 1 и 2 (IDH1 и IDH2)).

41. Способ по п. 35, где МДС выбран из МДС с многолинейной дисплазией (MDS-MLD - MDS with multilineage dysplasia), МДС с однолинейной дисплазией (MDS-SLD - MDS with single lineage dysplasia), МДС с кольцевыми сидеробластами (MDS-RS - MDS

with ring sideroblasts), МДС с избыточными бластами (MDS-EB - MDS with excess blasts), МДС с выделенной del(5q) и неклассифицированного МДС (MDS-U - MDS, unclassified).

42. Способ по п. 35 или 41, где МДС представляет собой первичный МДС или вторичный МДС.

43. Способ по п. 35, где ОЛЛ выбран из В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ).

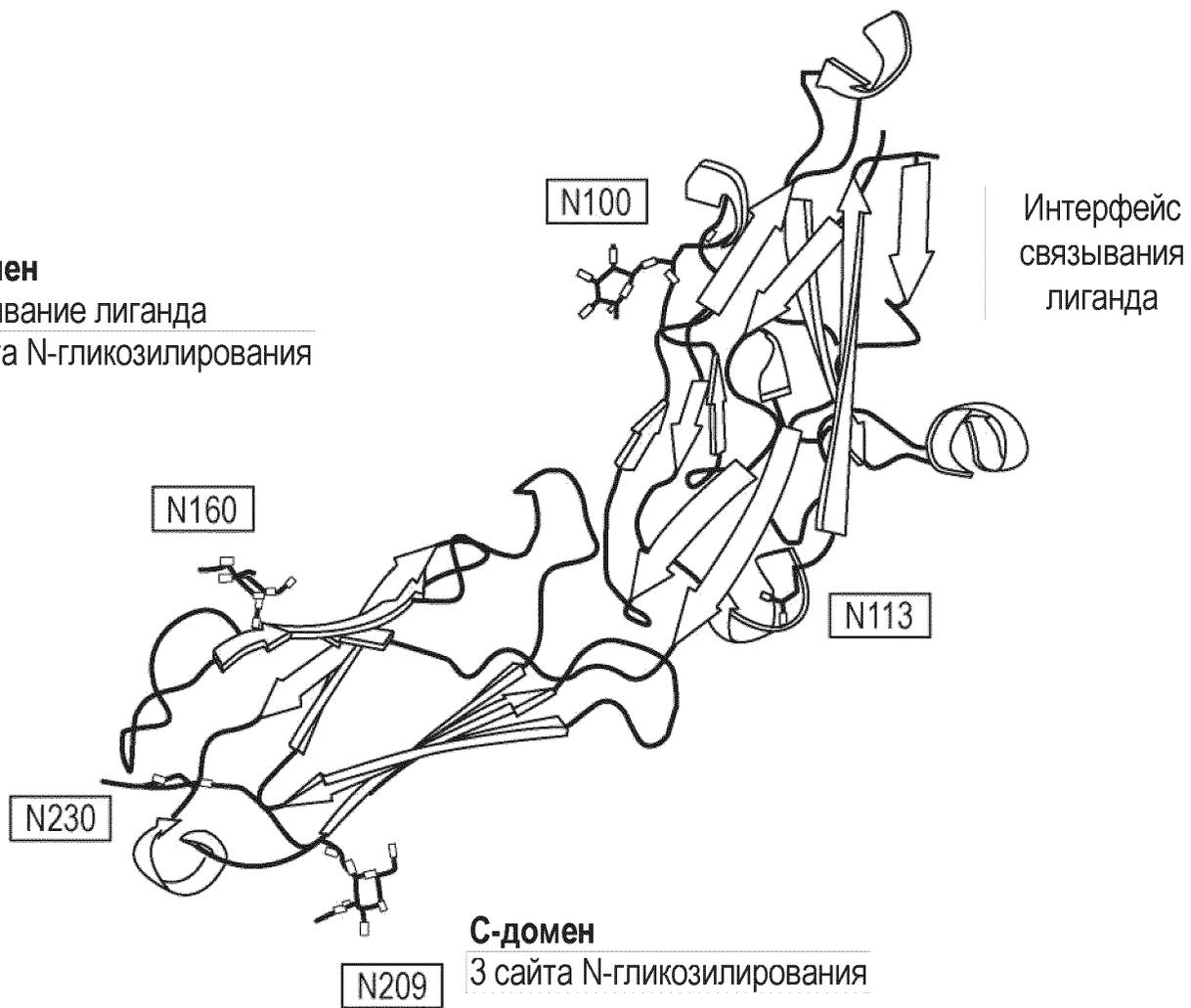
44. Способ по п. 35, где МПН выбрано из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и миелофиброза.

45. Способ по п. 35, где неходжкинская лимфома выбрана из В-клеточной лимфомы и Т-клеточной лимфомы.

46. Способ по п. 35, где лимфома выбрана из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), лимфобластной лимфомы (LPL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), лимфомы Беркитта (ЛБ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ), фолликулярной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, плазмноклеточной миеломы (ПКМ) или множественной миеломы (ММ), зрелых Т/НК-клеточных новообразований и гистиоцитарных новообразований.

По доверенности

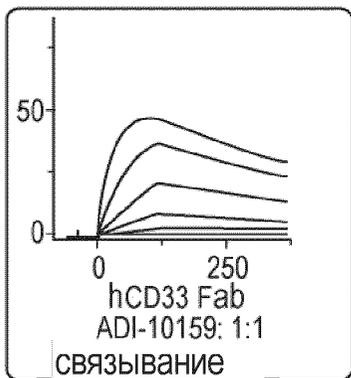
V-домен
Связывание лиганда
2 сайта N-гликозилирования



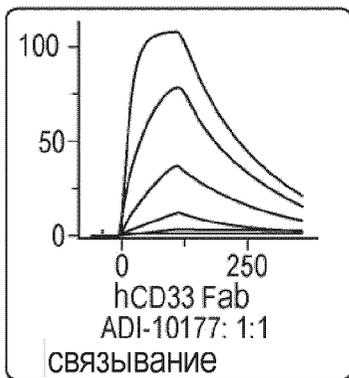
Фиг. 1

Признаки:

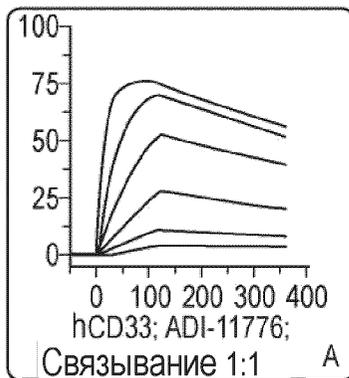
Запрос	DPNFWLQVQESVTVQEGLCVLPCTFFHP+PY+ +NSPVHGYWFREGA+ISR D	70
Субъект	DP L+VQESVTVQEGLCVLPCTFFHP+PY+ +NSPVHGYWFREGA+S D	89
Запрос 71	SPVATNKLDQEVQEE+TQGRFRL LGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRME+RGSTKYSYK	130
Субъект 90	SPVATNKLDQEVQEE+TQGRFRL LGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRME+GSTKYSYK	149
Запрос 131	SPQLSVHVTDLTHRP+ILIPG+LEPG+HSKNLTCSV+WACEOGTPPIFSW+SAAPTSLG+R	190
Субъект 150	S+QLSVHVTDLTHRP+ILIPG L+P HSKNLTCSV WACEOGTPPIFSW+SAAPTSLG R	209
Запрос 191	TTHSSVLIITPRPQDHGTNLTQVKE+GAGVTTERTIQLNV+TYVPQNP+TTGIF+PGDGSGK	250
Субъект 210	TTHSSVLIITPRPQDHGTNLTQVKE+GAGVTTERTIQLNV+Y QNP T IF GDGSGK	269
Запрос 251	QETRA+GVVHGAIGGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKH	310
Субъект 270	Q----GVVQGAIGGAGVTLLALCLCLIFFTVKTHRRKAARTAVGRIDTHPATGPTSSKH	325
	QKKSCLKHGPTETSSCSGAAPT+VEMDEELHYASLN+FHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ (SEQ ID NO:598)	
	QKKSCLKHG TETS CSG TVEMDEELHYASLN+FHGMNPS+DTSTEYSEVRTQ	
	QKKSCLKHGATETSGCSGTTLTVEMDEELHYASLN+FHGMNPSED+TSTEYSEVRTQ (SEQ ID NO:599)	



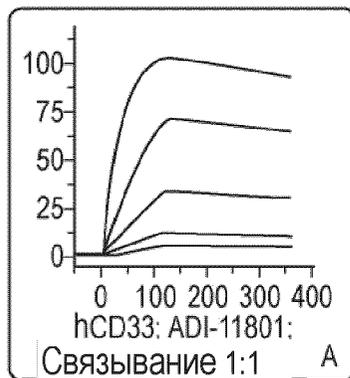
Фиг. 3А



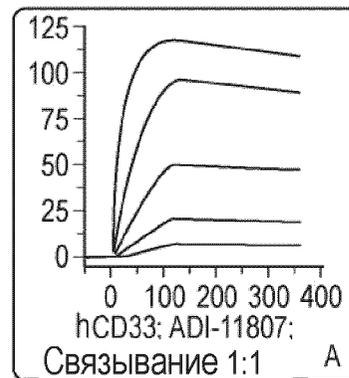
Фиг. 3В



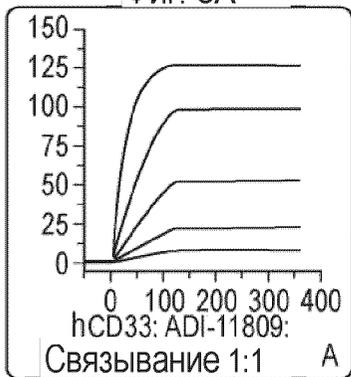
Фиг. 3С



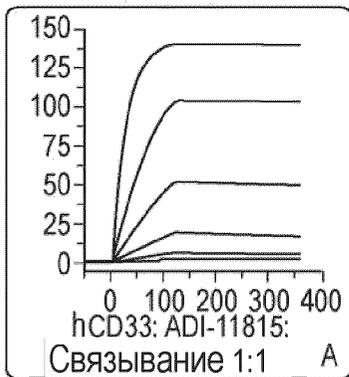
Фиг. 3D



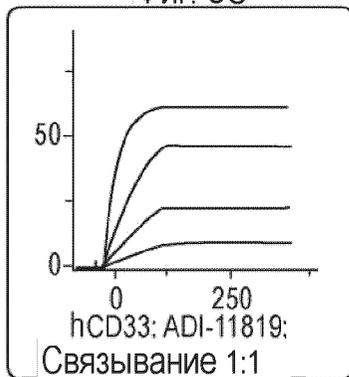
Фиг. 3Е



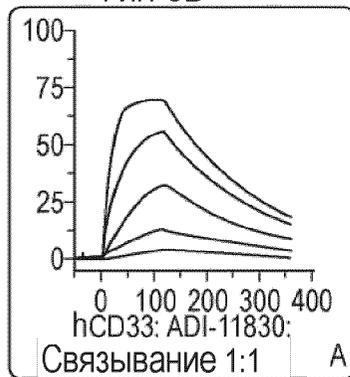
Фиг. 3F



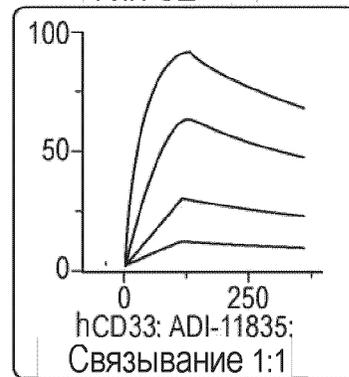
Фиг. 3G



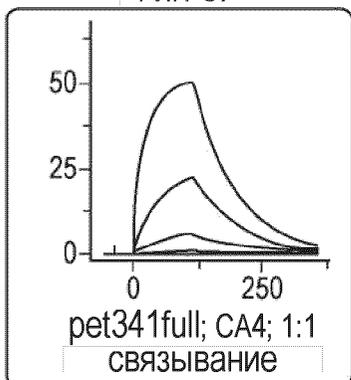
Фиг. 3H



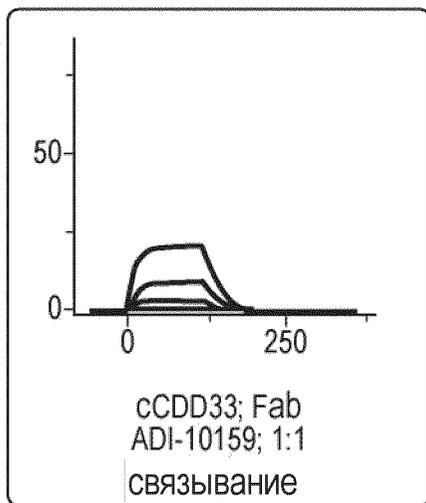
Фиг. 3I



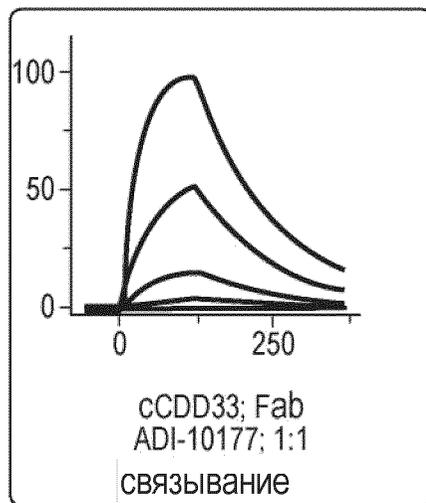
Фиг. 3J



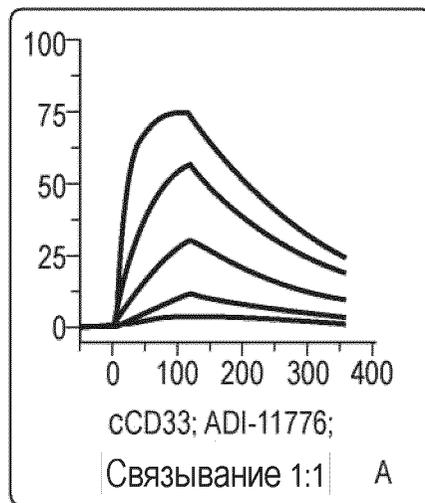
Фиг. 3К



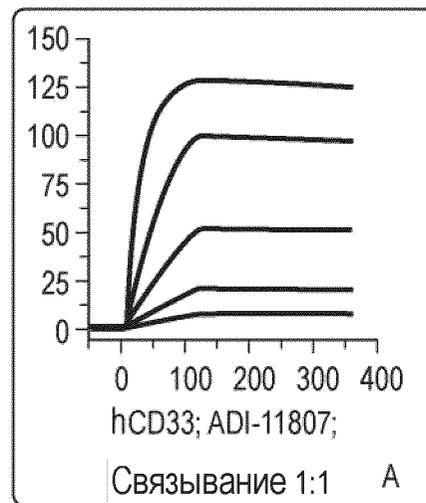
Фиг. 4А



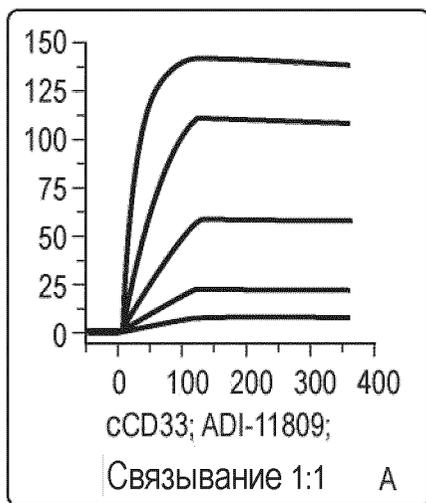
Фиг. 4В



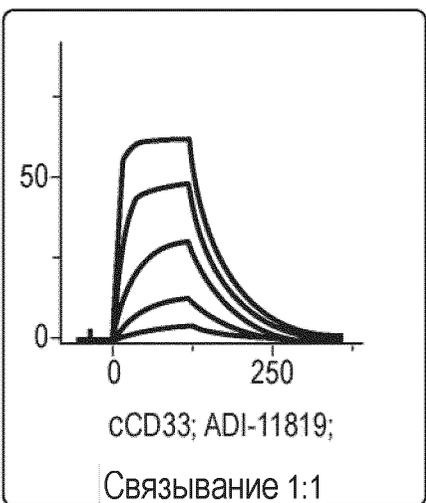
Фиг. 4С



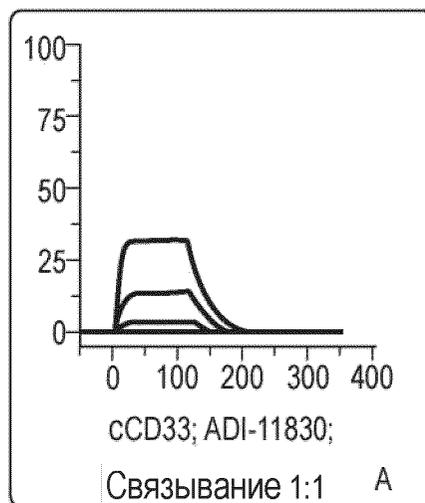
Фиг. 4D



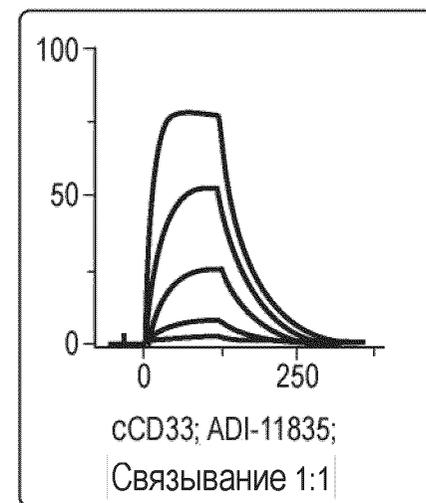
Фиг. 4Е



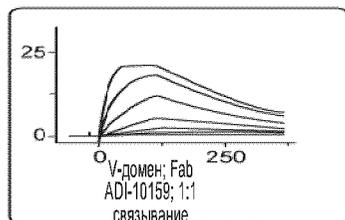
Фиг. 4F



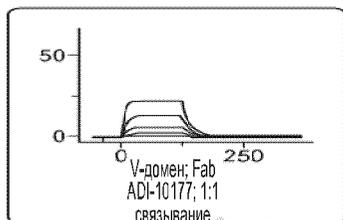
Фиг. 4G



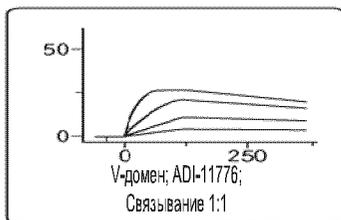
Фиг. 4H



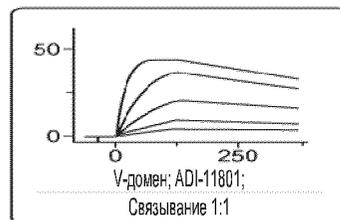
Фиг. 5A



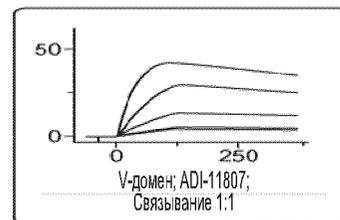
Фиг. 5B



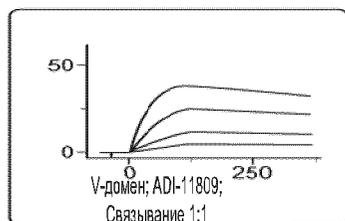
Фиг. 5C



Фиг. 5D



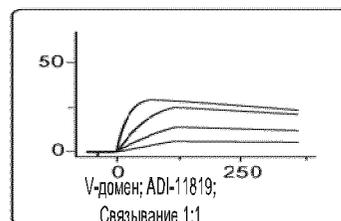
Фиг. 5E



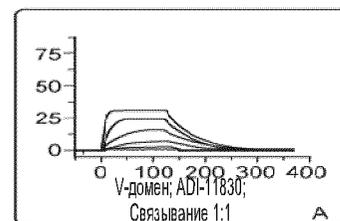
Фиг. 5F



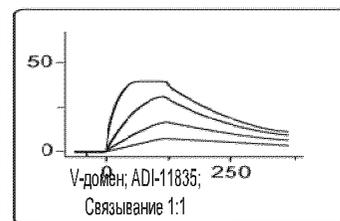
Фиг. 5G



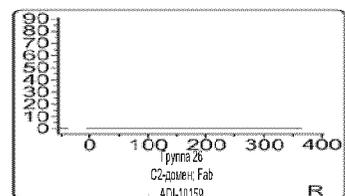
Фиг. 5H



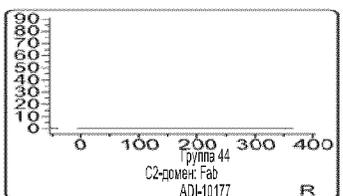
Фиг. 5I



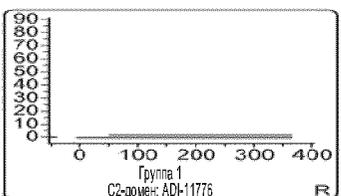
Фиг. 5J



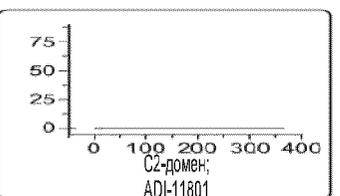
Фиг. 5K



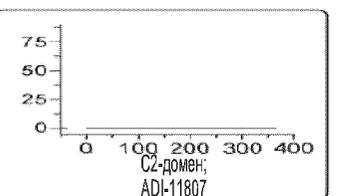
Фиг. 5L



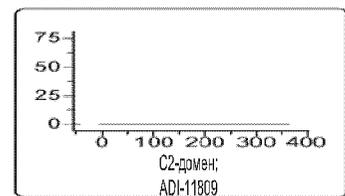
Фиг. 5M



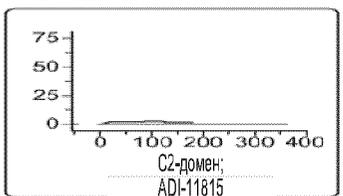
Фиг. 5N



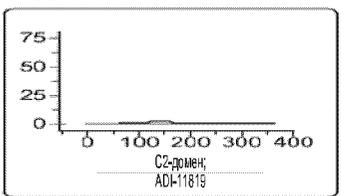
Фиг. 5O



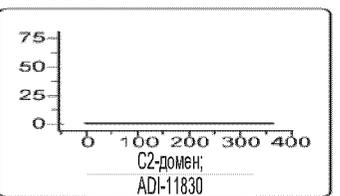
Фиг. 5P



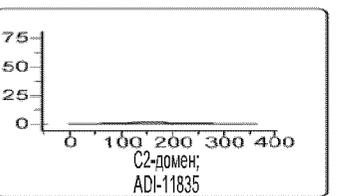
Фиг. 5Q



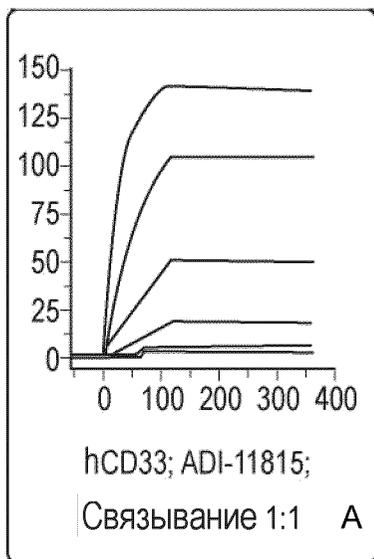
Фиг. 5R



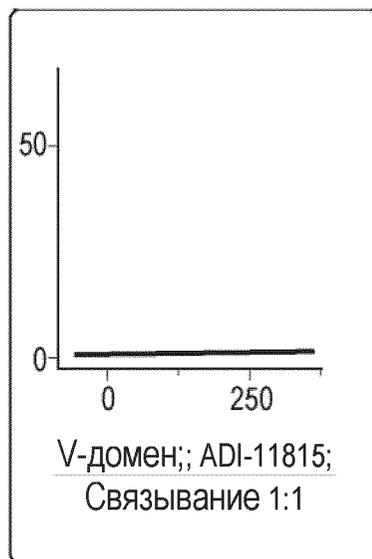
Фиг. 5S



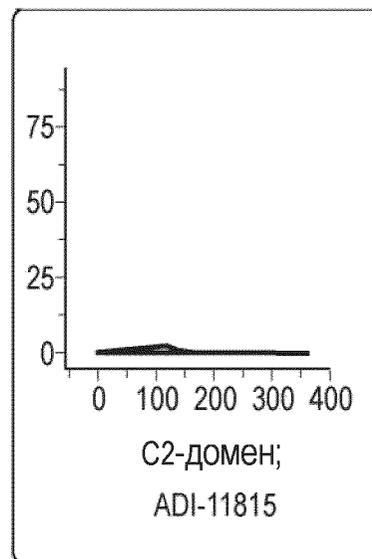
Фиг. 5T



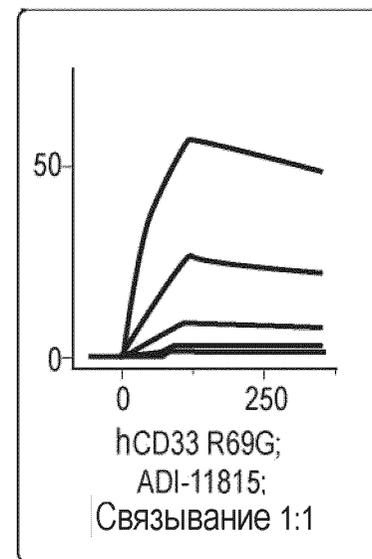
Фиг. 6А



Фиг. 6В



Фиг. 6С



Фиг. 6D

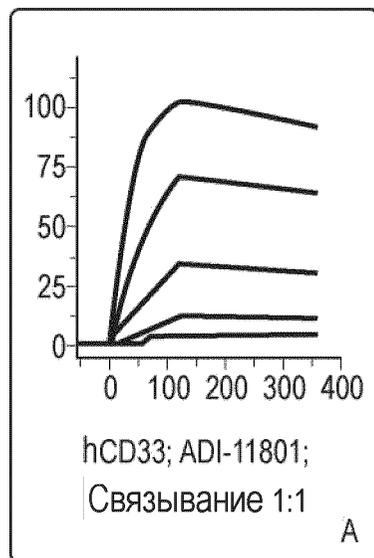
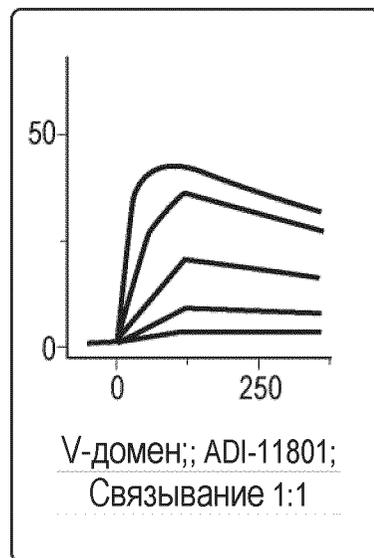
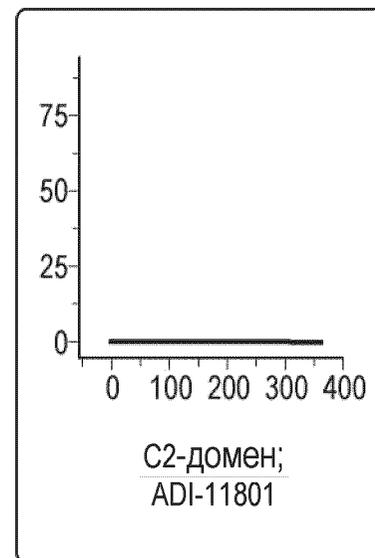


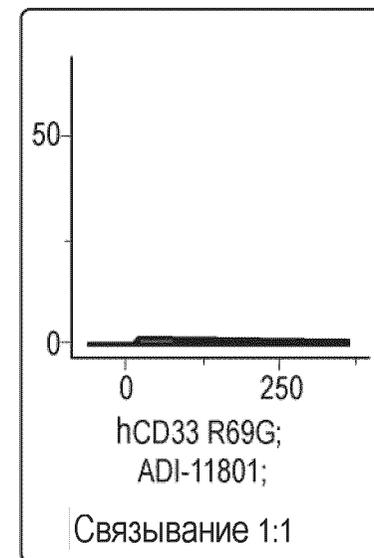
FIG.7A



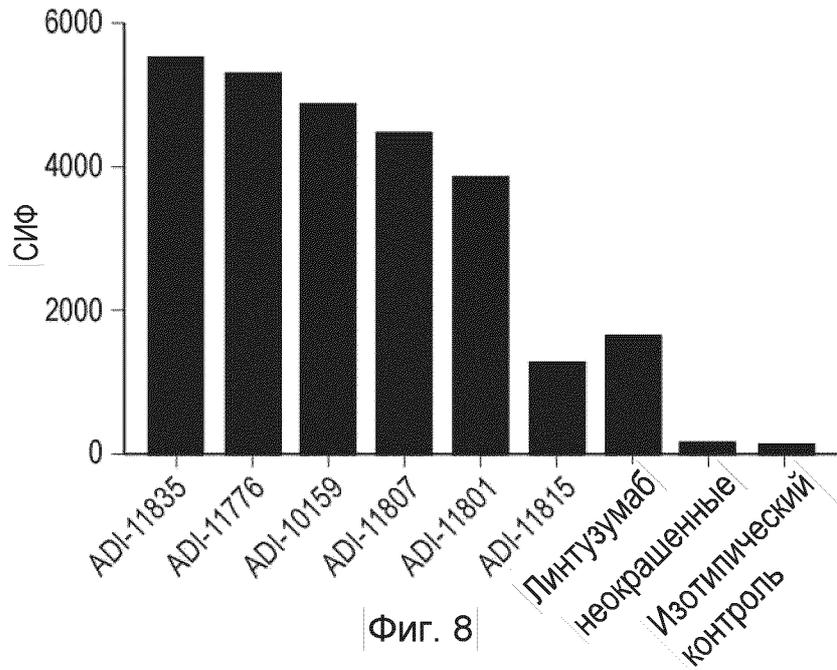
Фиг. 7B



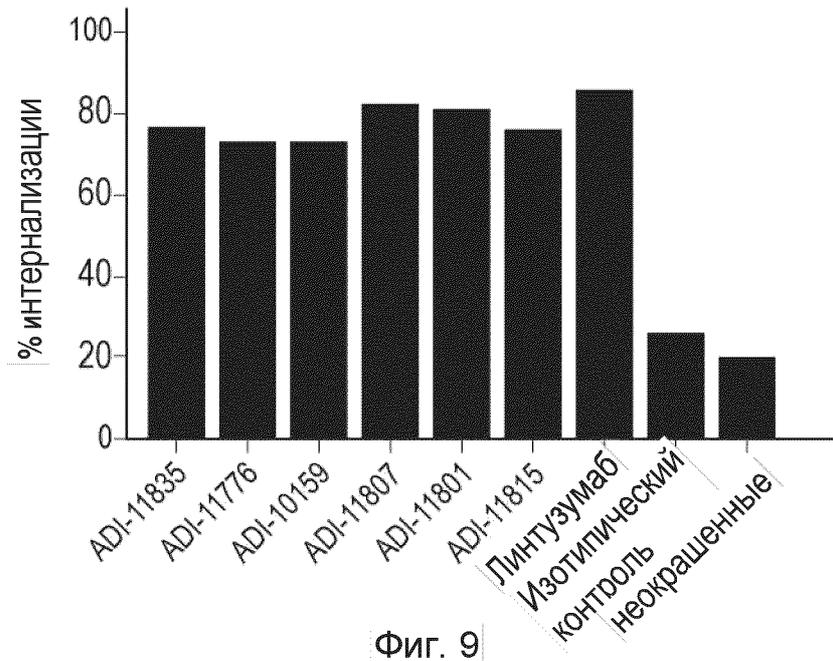
Фиг. 7C



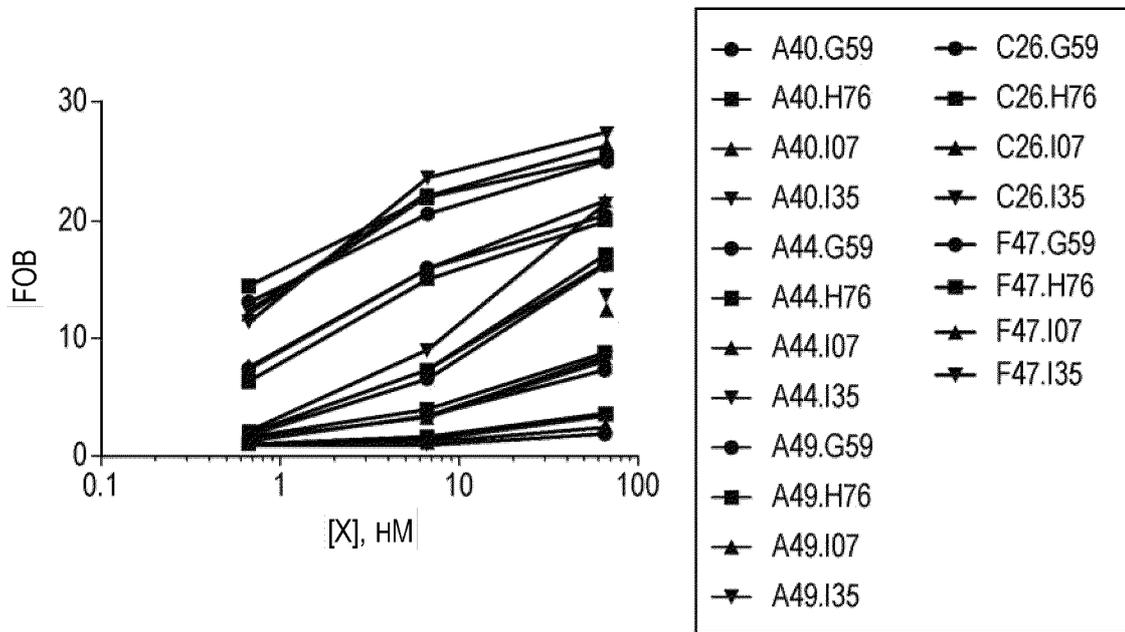
Фиг. 7D



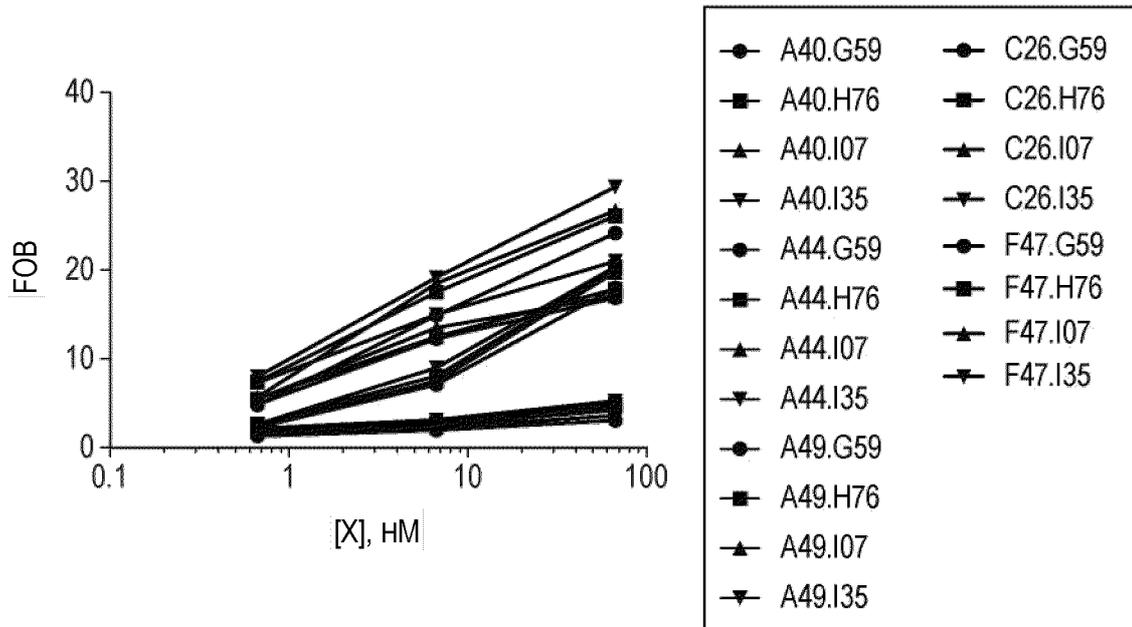
Фиг. 8



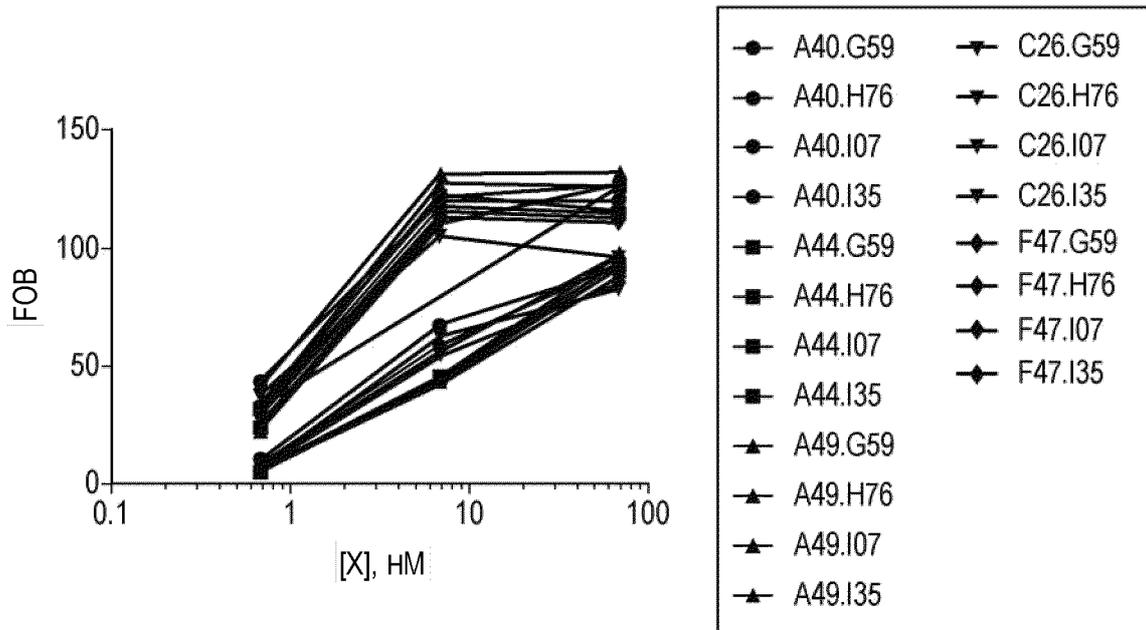
Фиг. 9



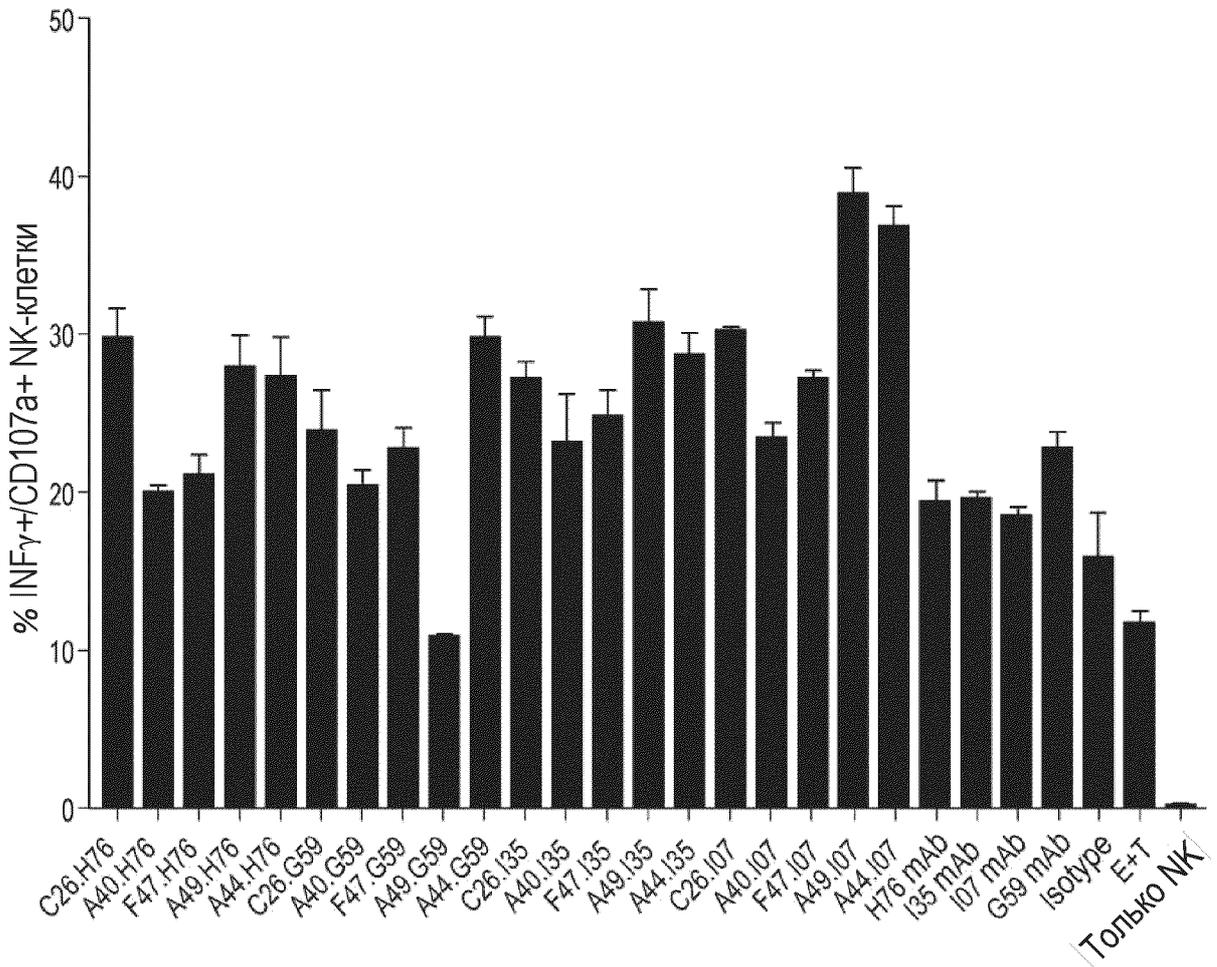
Фиг. 10А



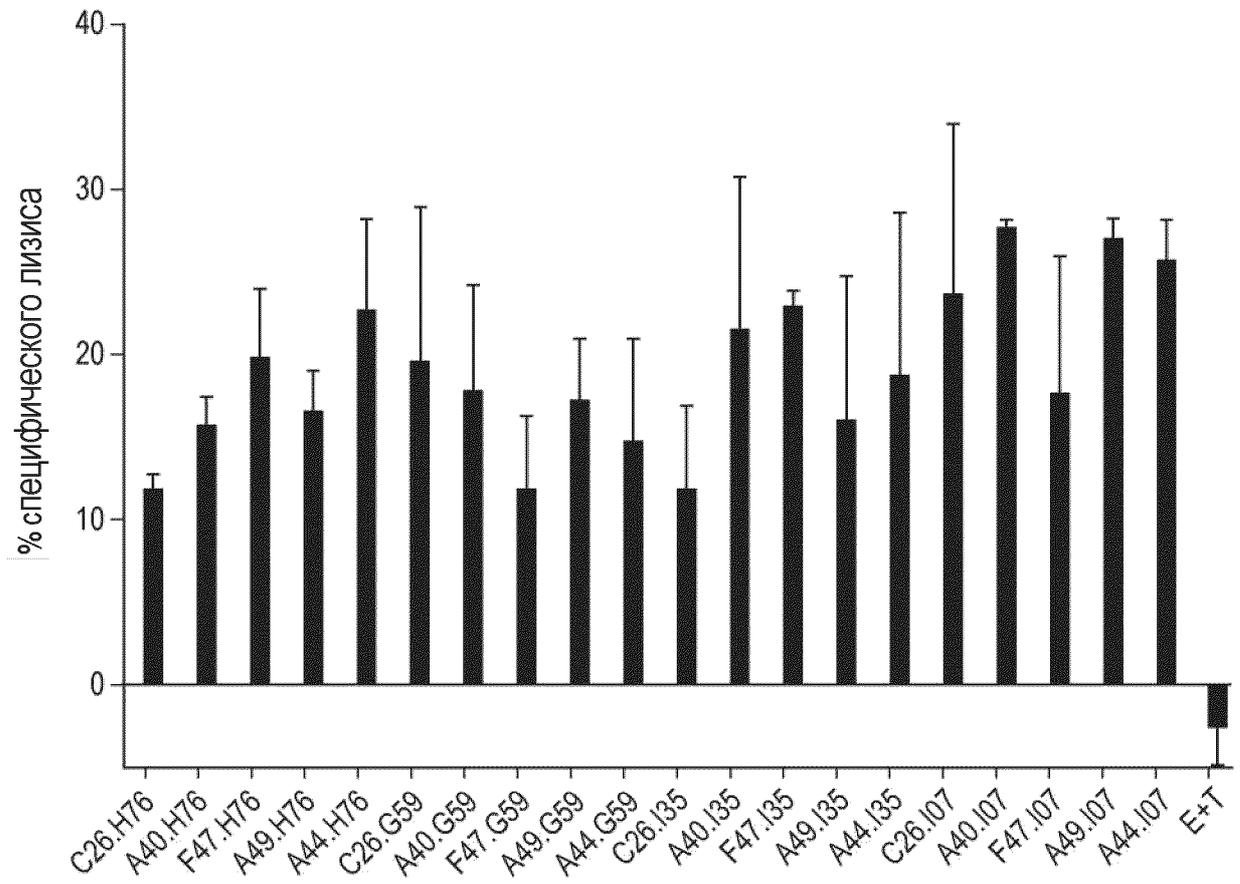
Фиг. 10В



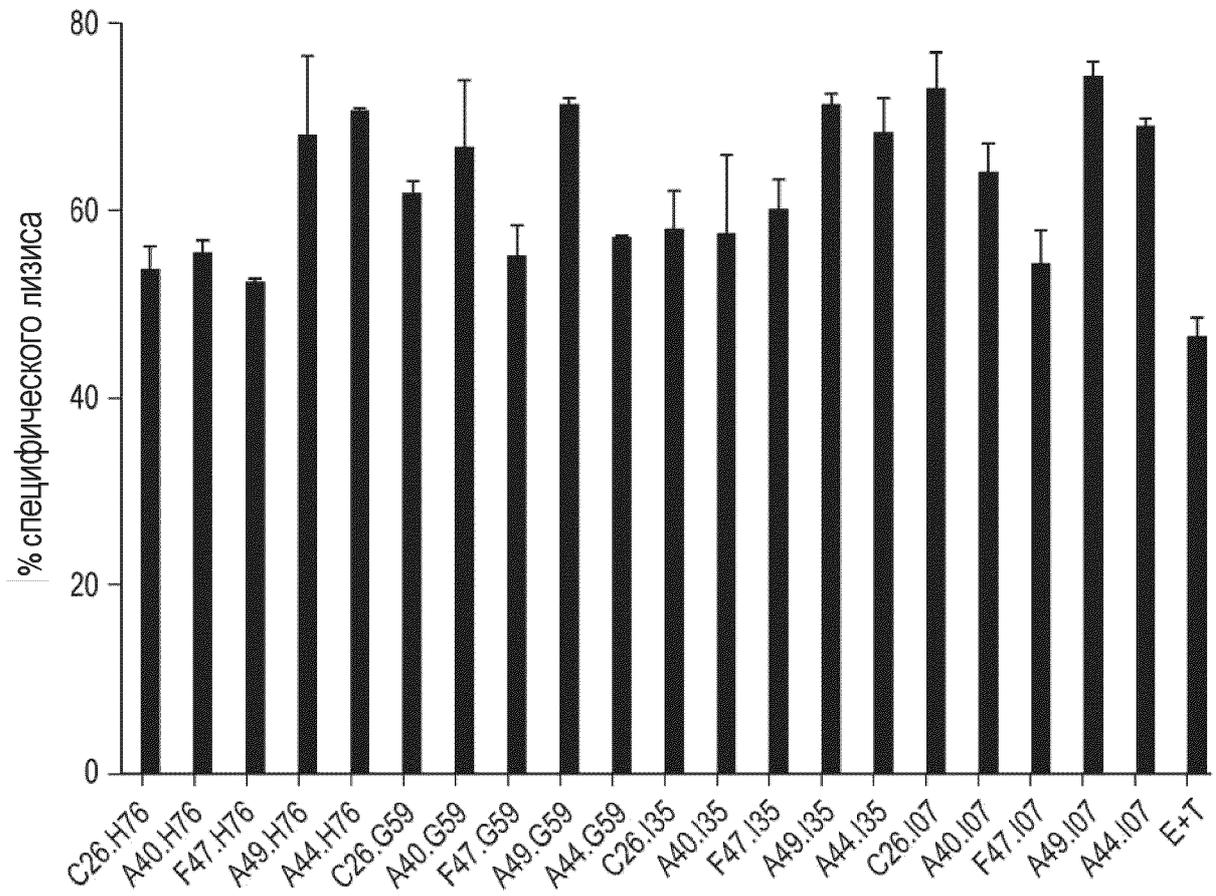
Фиг. 11



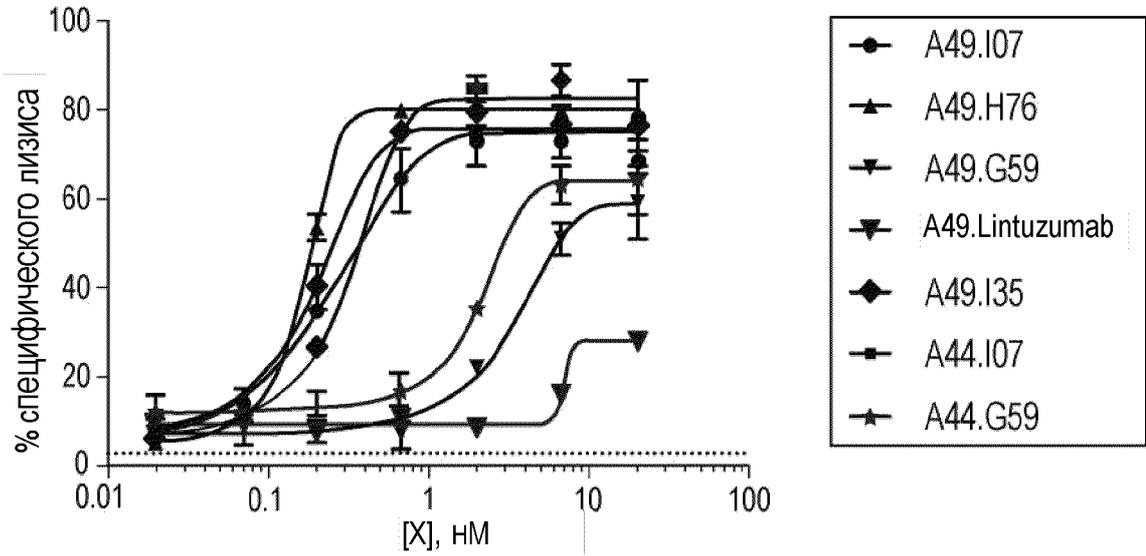
Фиг. 12



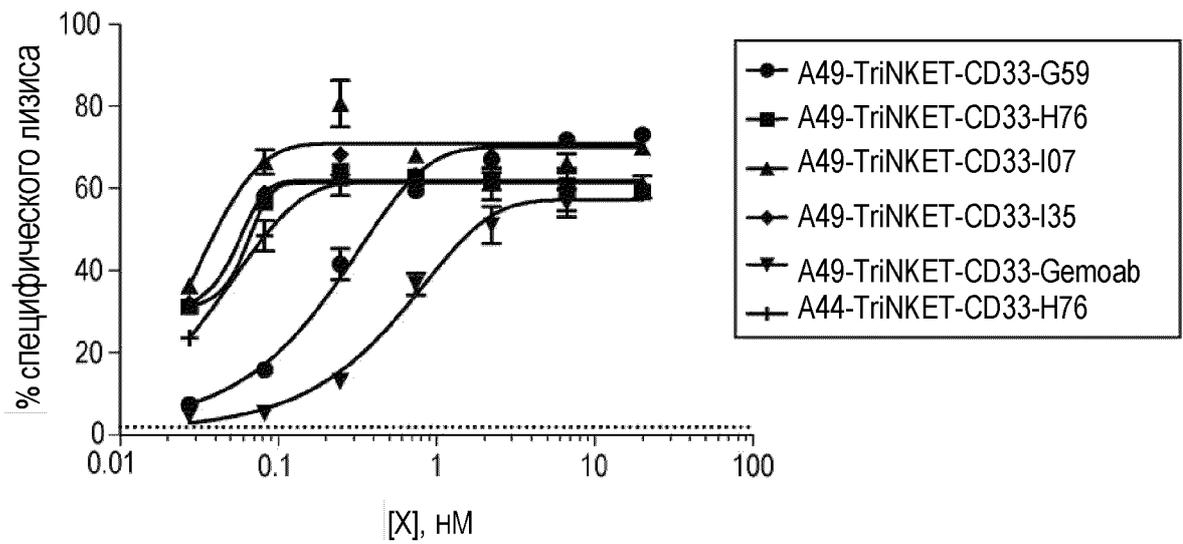
Фиг. 13



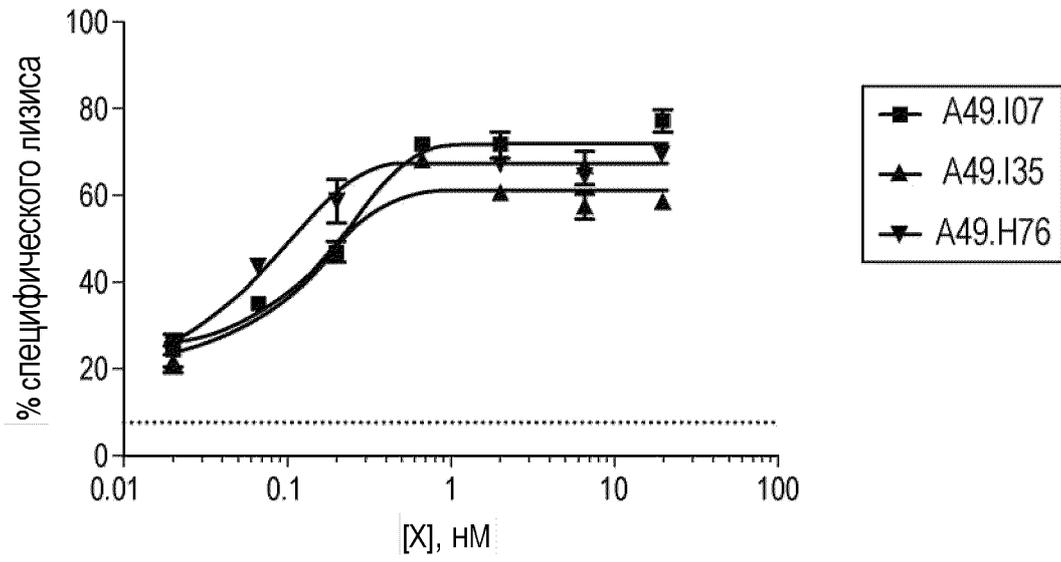
Фиг. 14



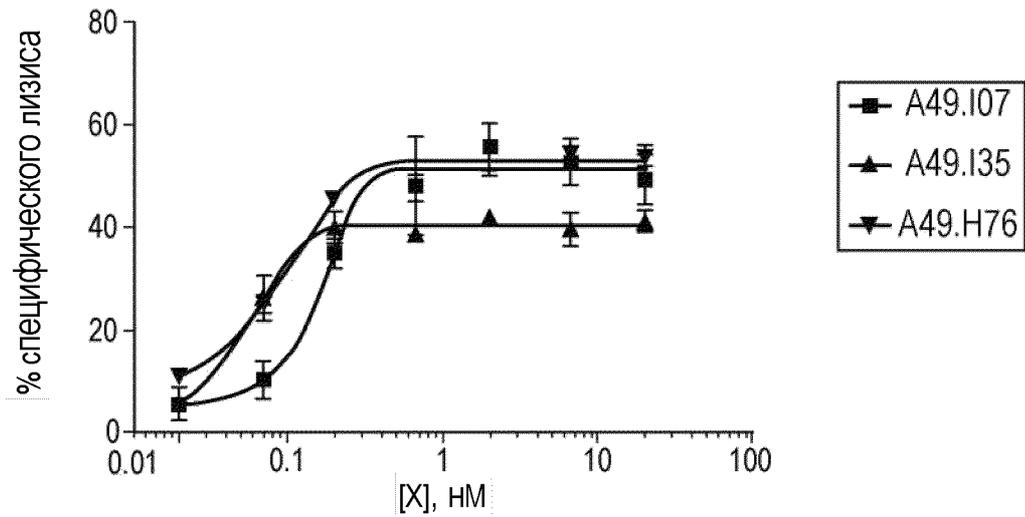
Фиг. 15А



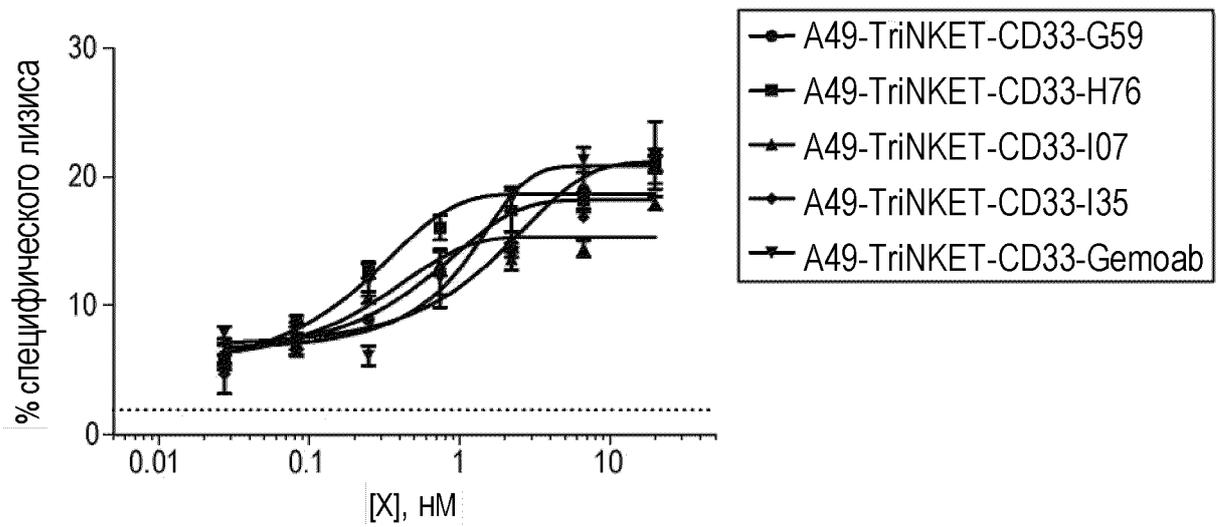
Фиг. 15В



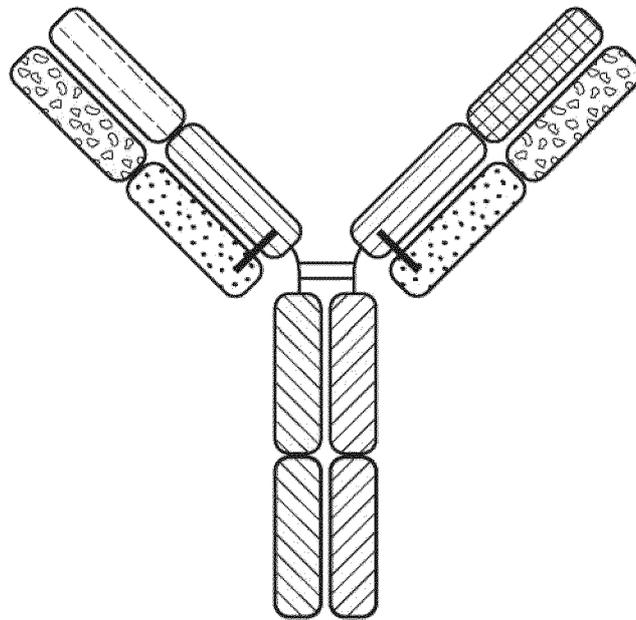
Фиг. 16



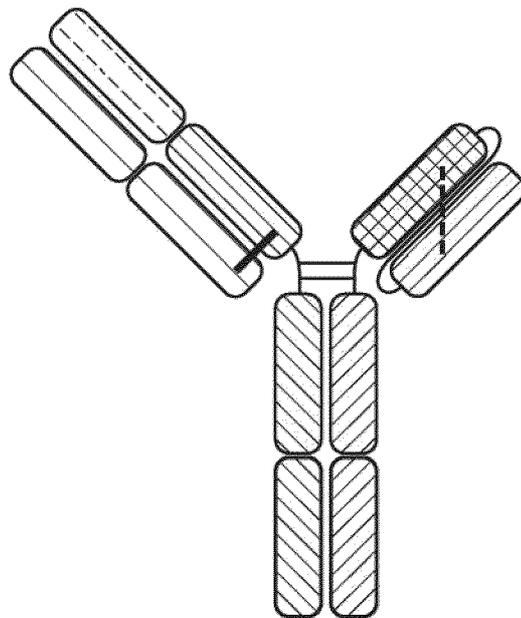
Фиг. 17А



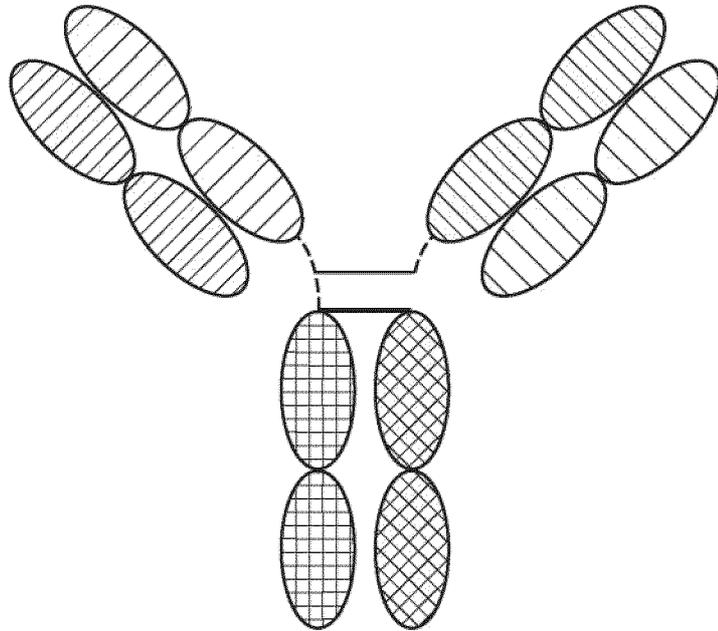
Фиг. 17В



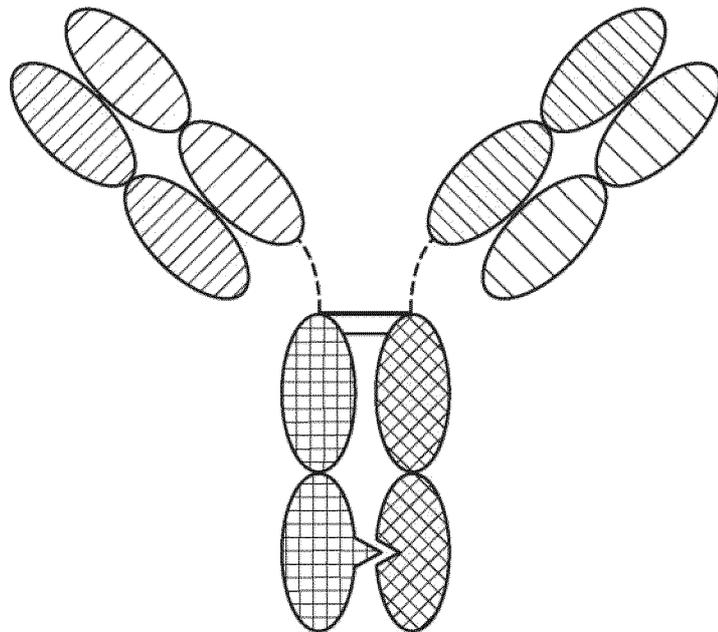
Фиг. 18



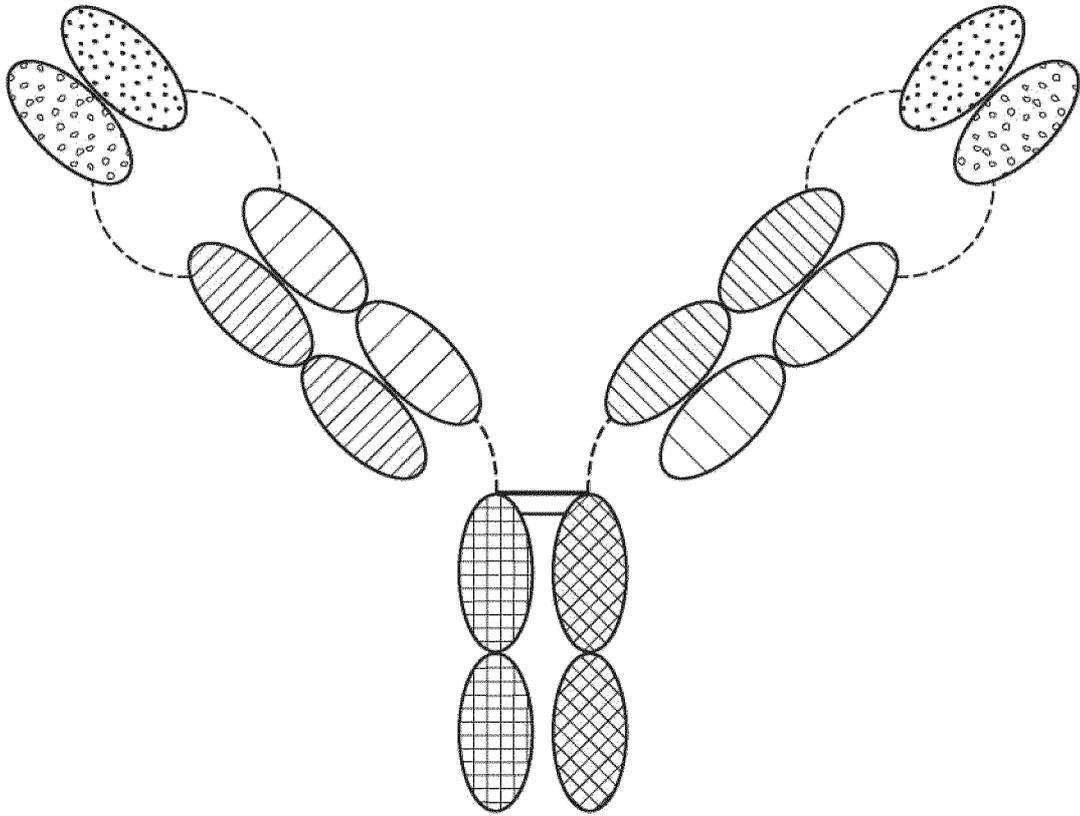
Фиг. 19



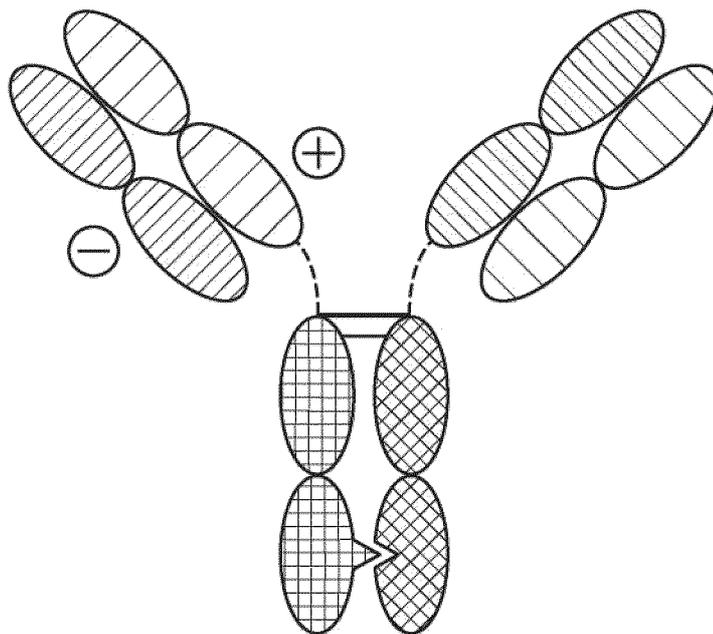
Фиг. 20



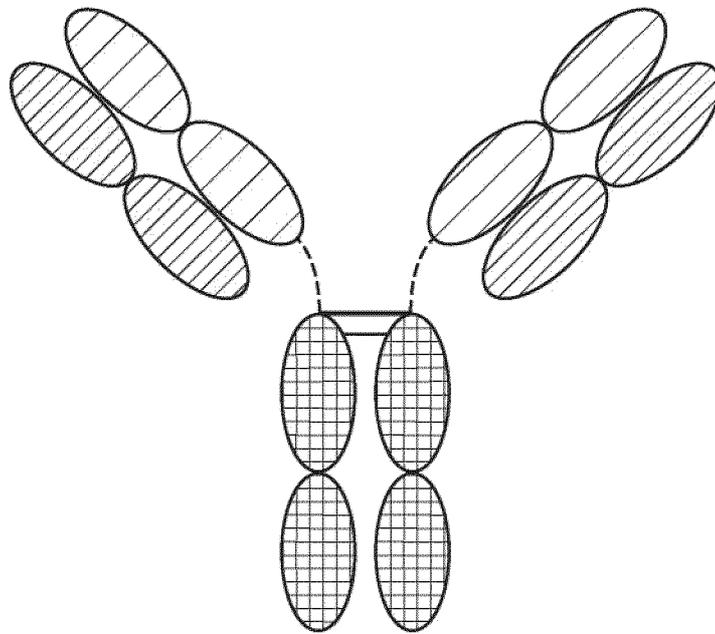
Фиг. 21



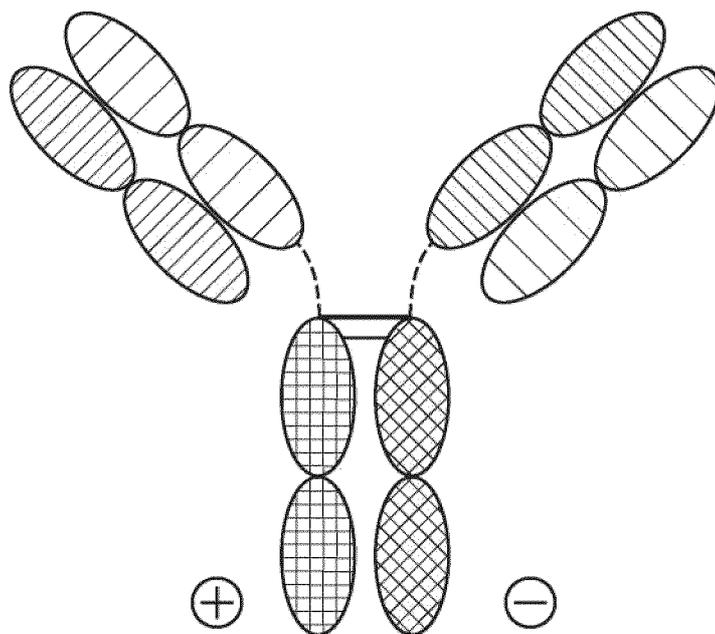
Фиг. 22



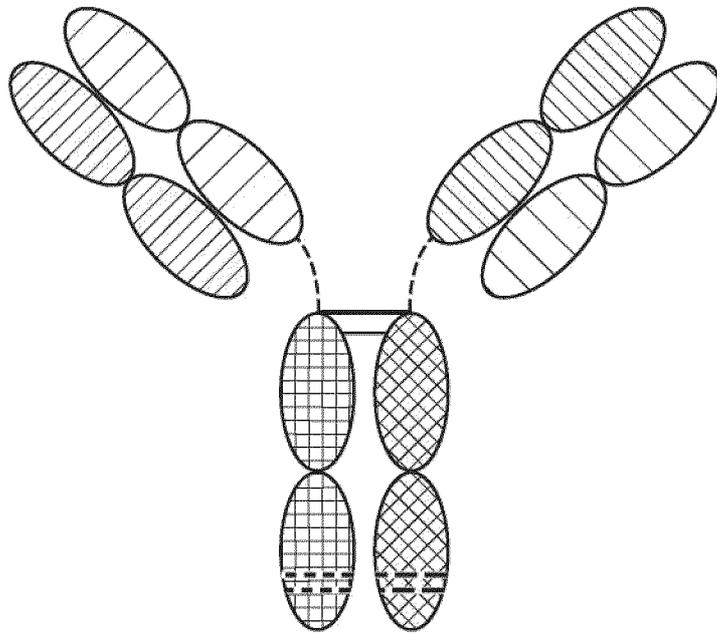
Фиг. 23



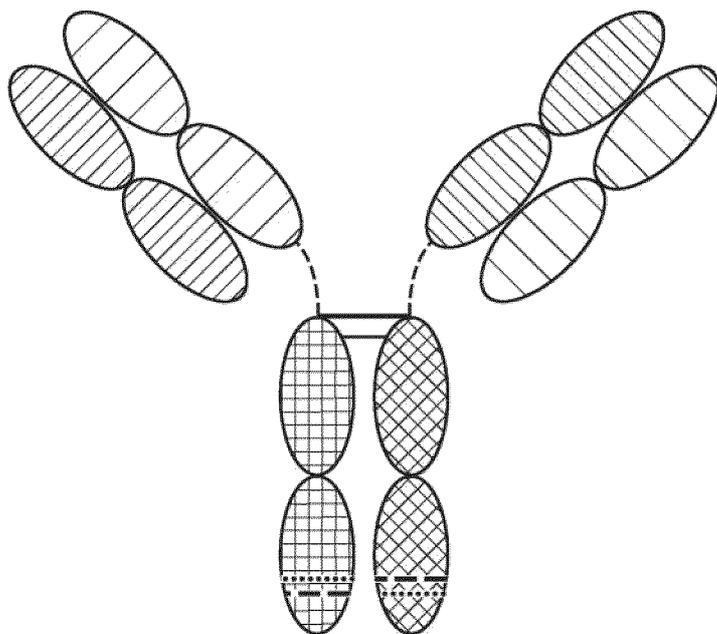
Фиг. 24



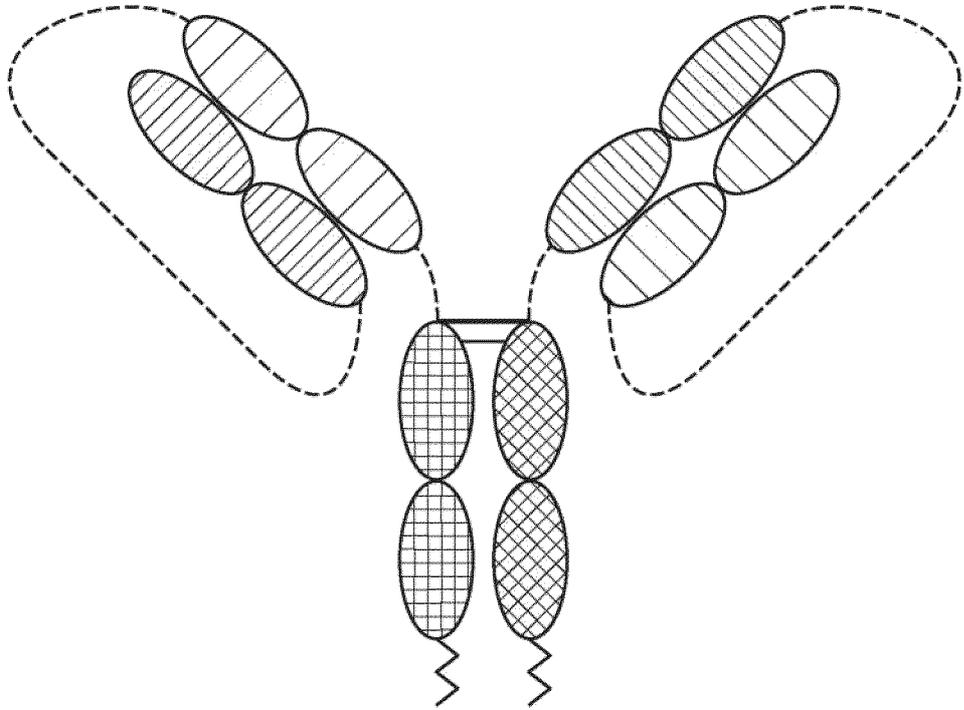
Фиг. 25



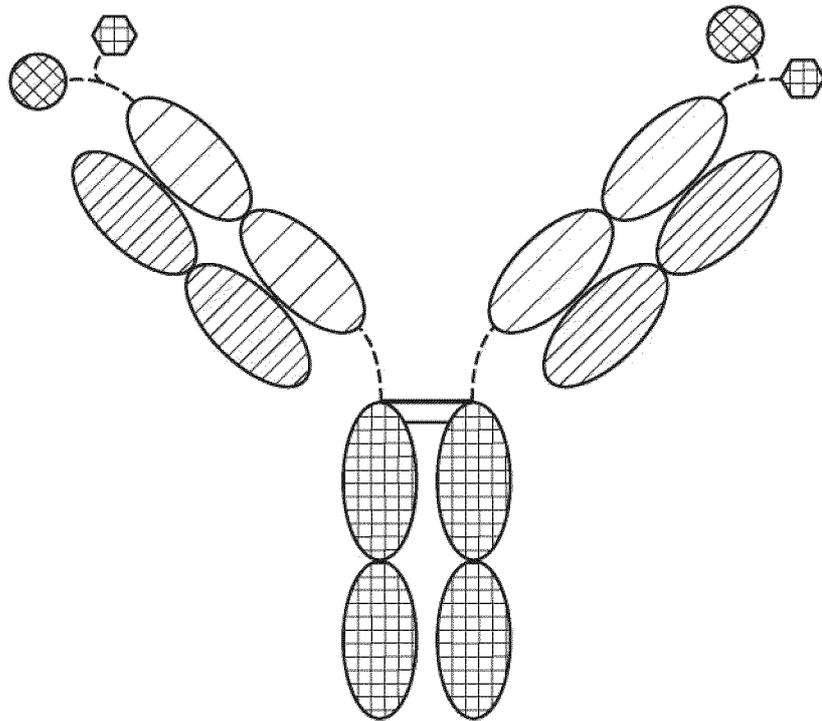
Фиг. 26



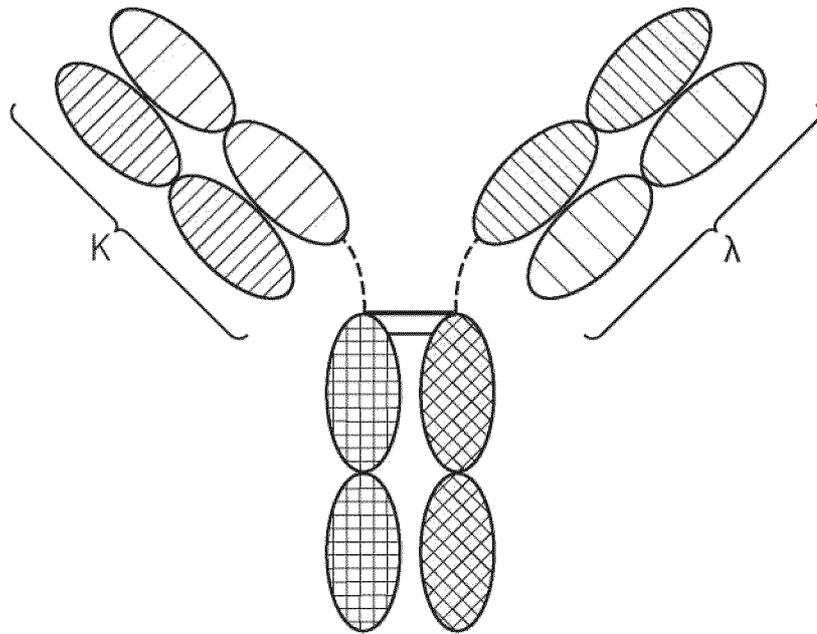
Фиг. 27



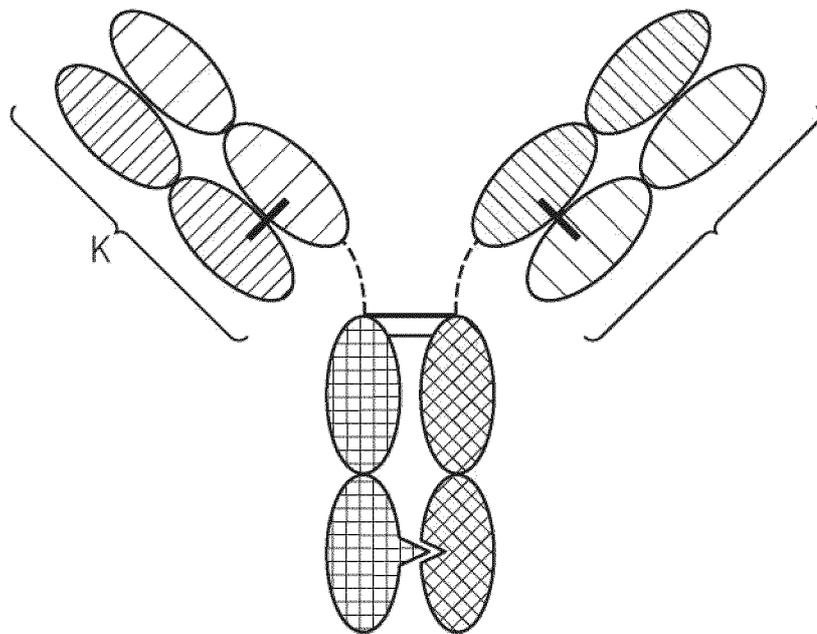
Фиг. 28



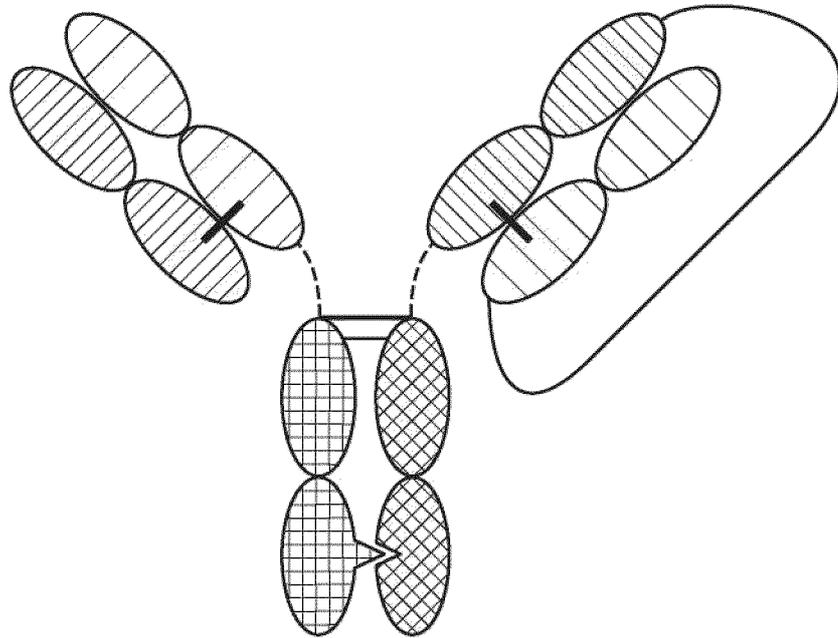
Фиг. 29



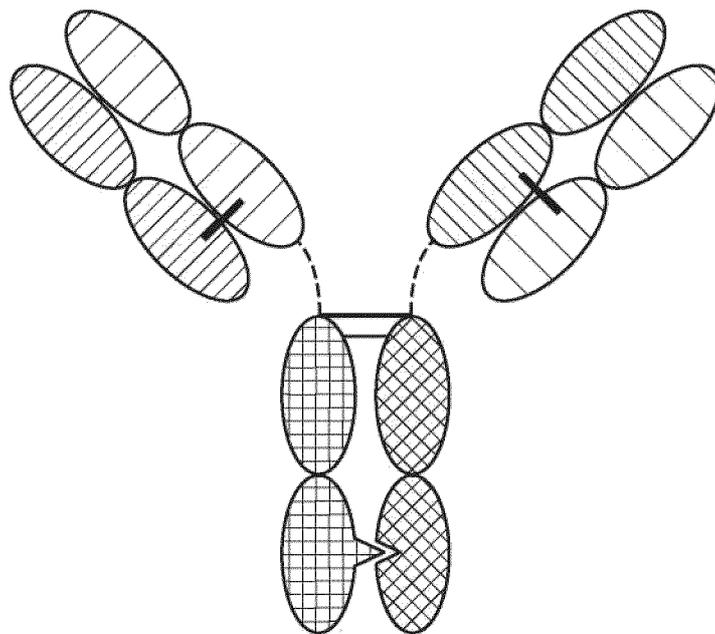
Фиг. 30А



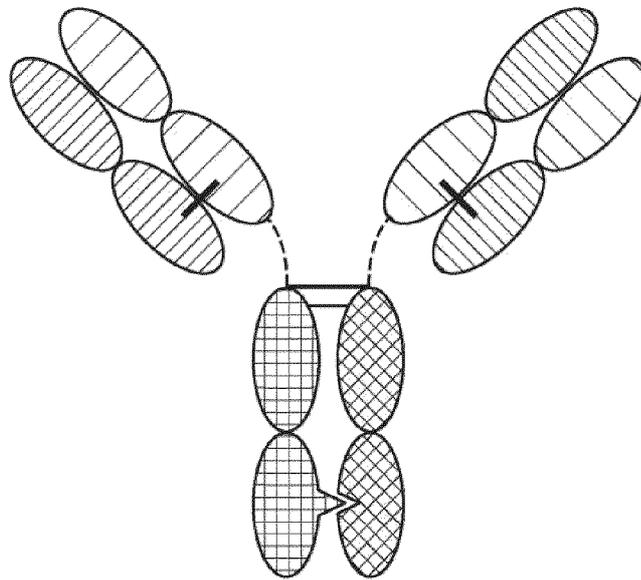
Фиг. 30В



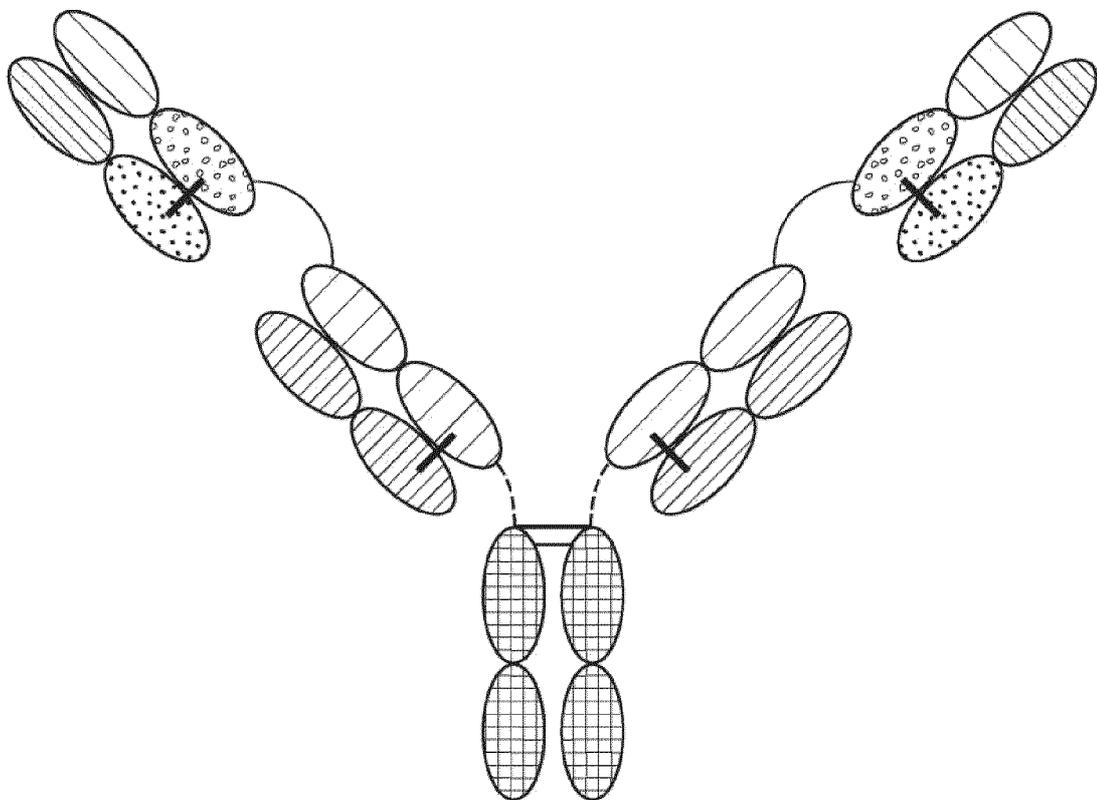
Фиг. 31



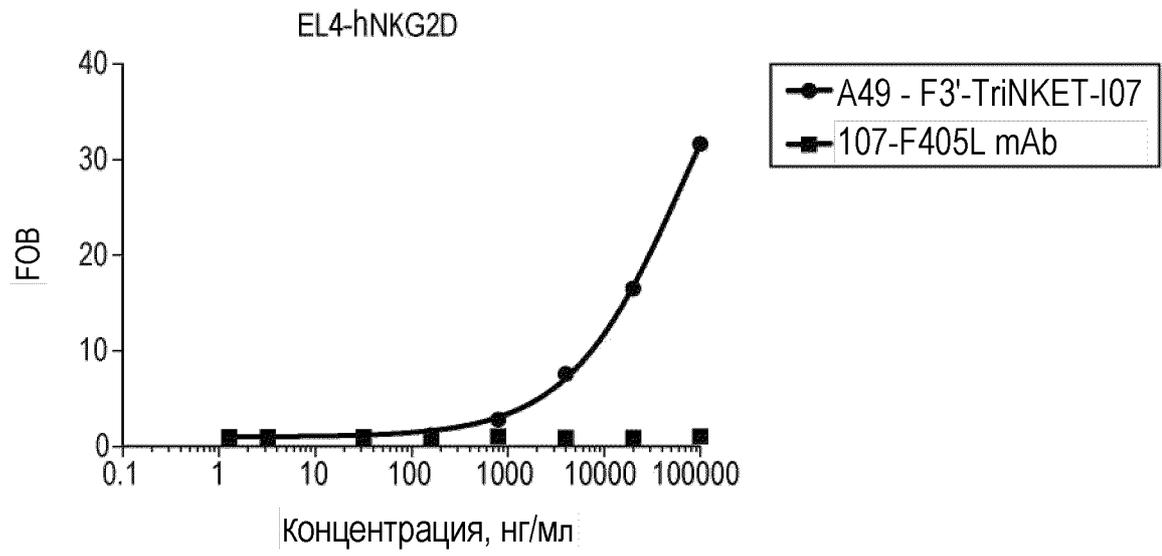
Фиг. 32



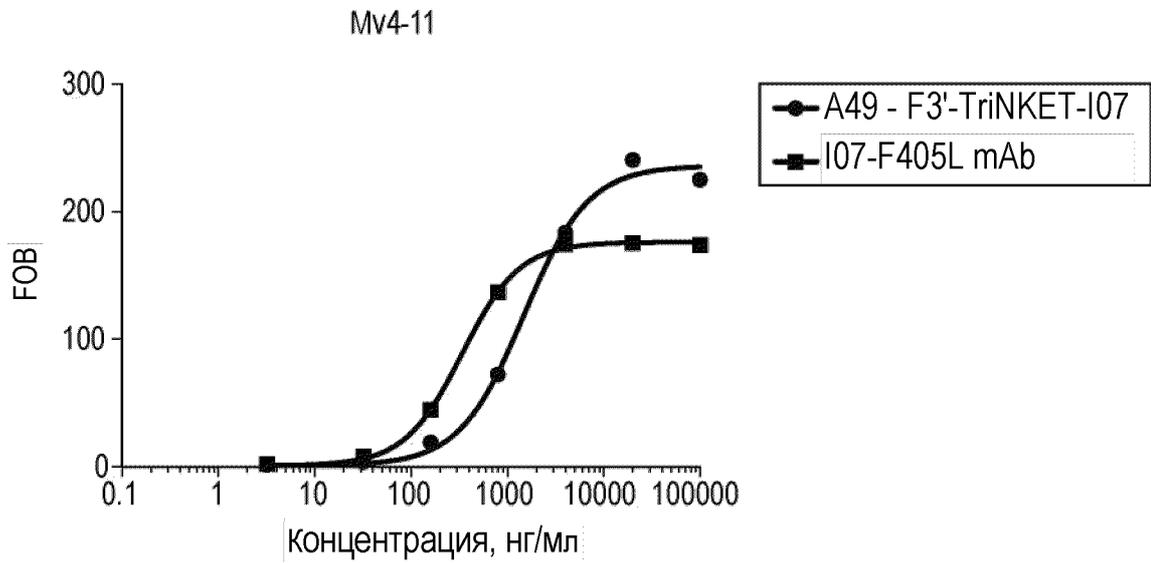
Фиг. 33



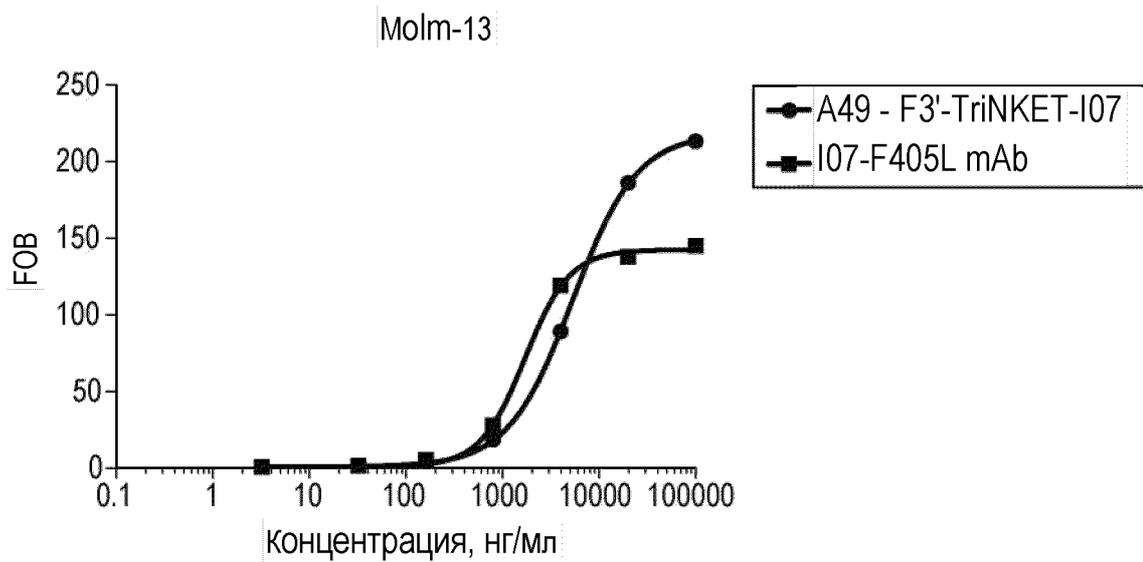
Фиг. 34



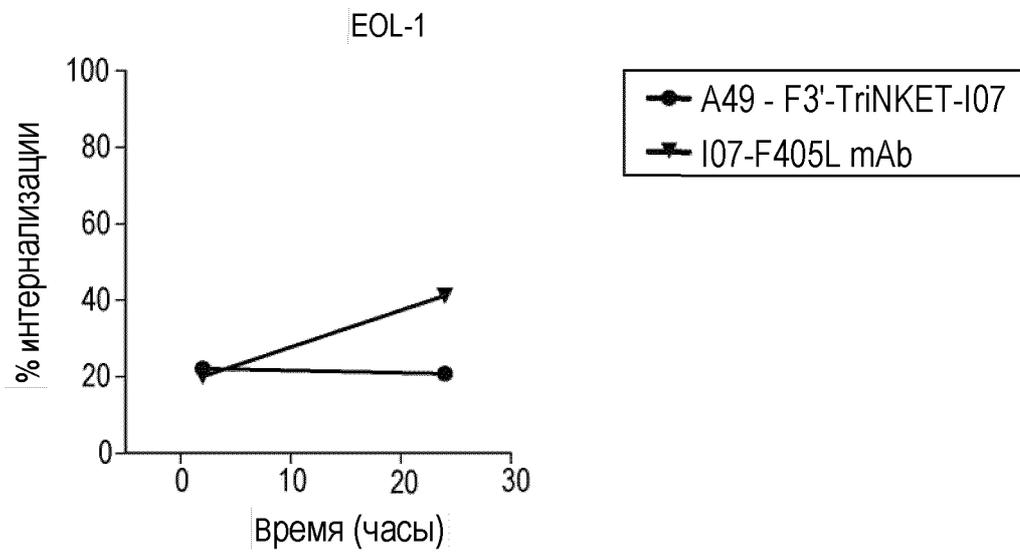
Фиг. 35



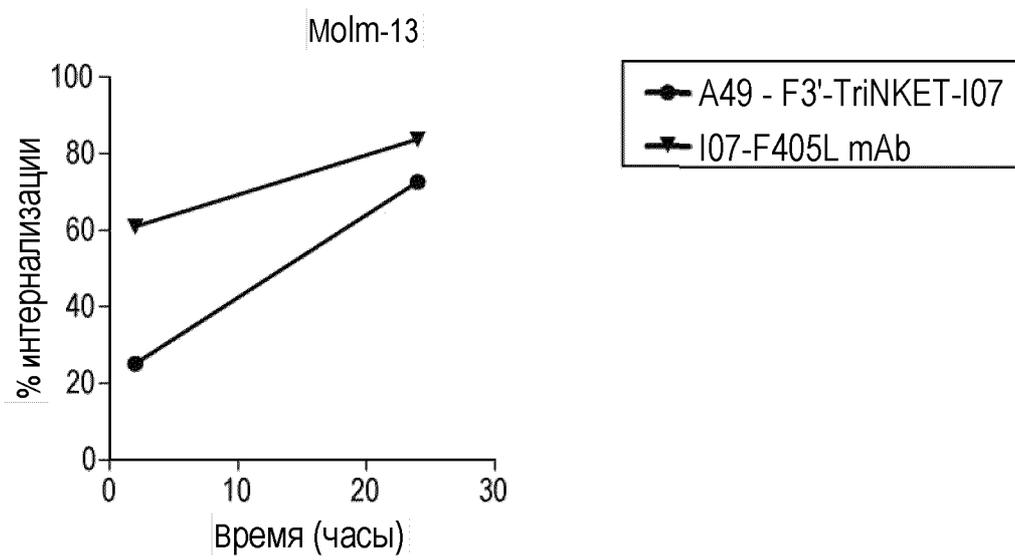
Фиг. 36А



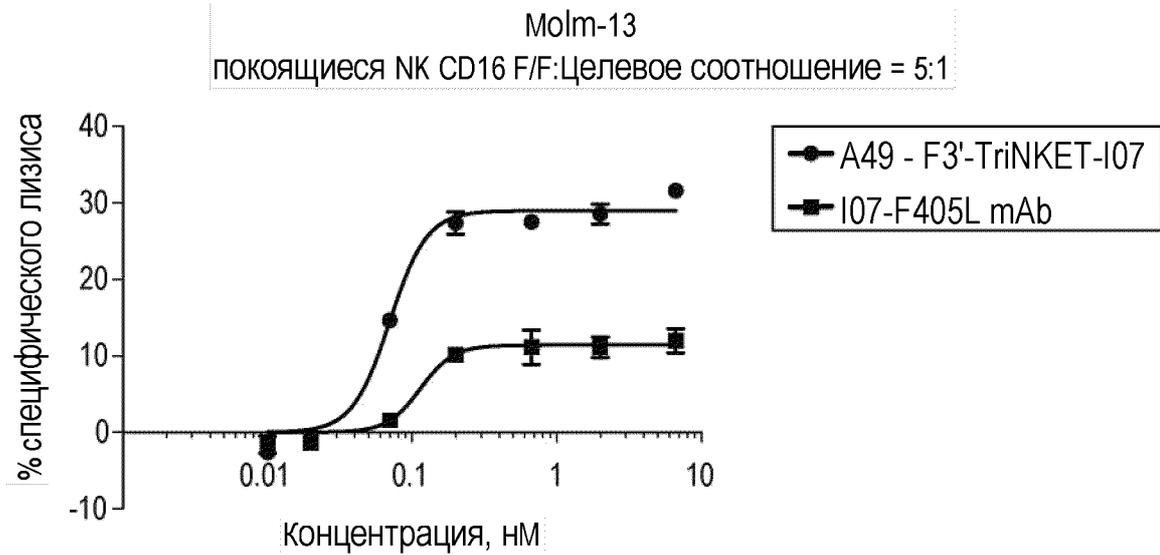
Фиг. 36В



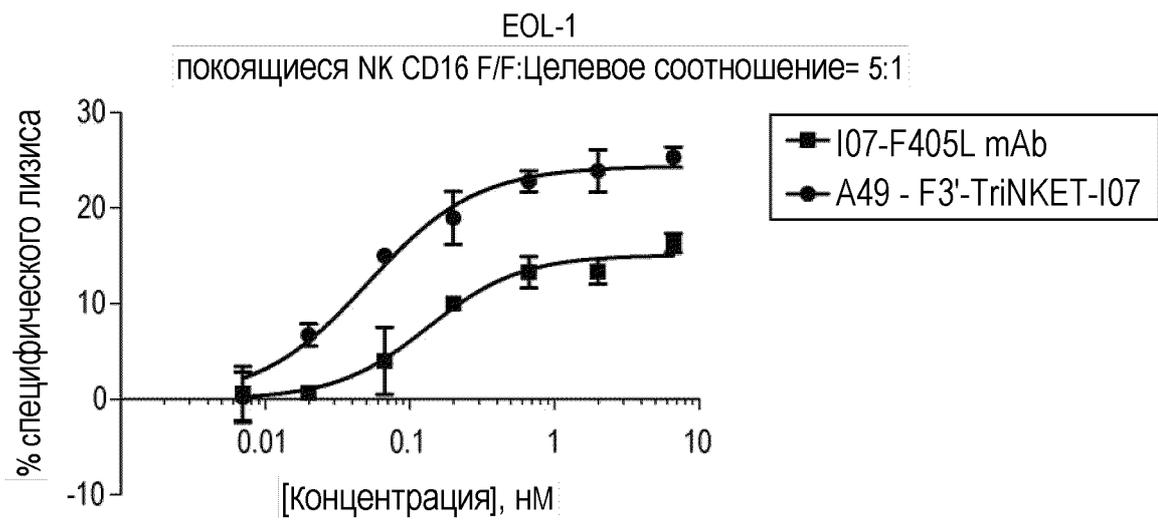
Фиг. 37А



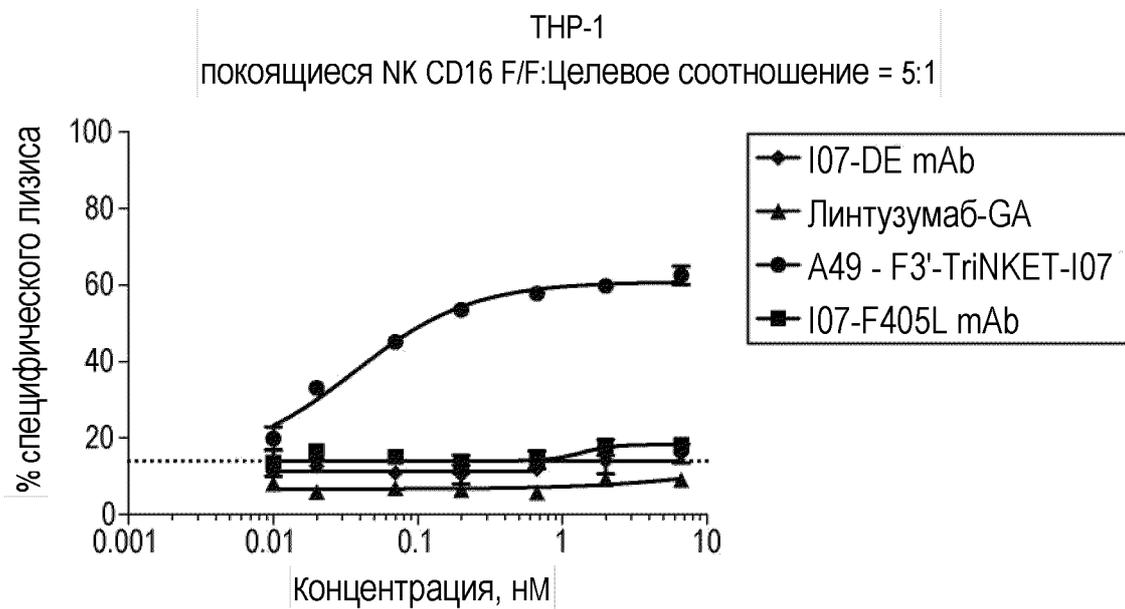
Фиг. 37В



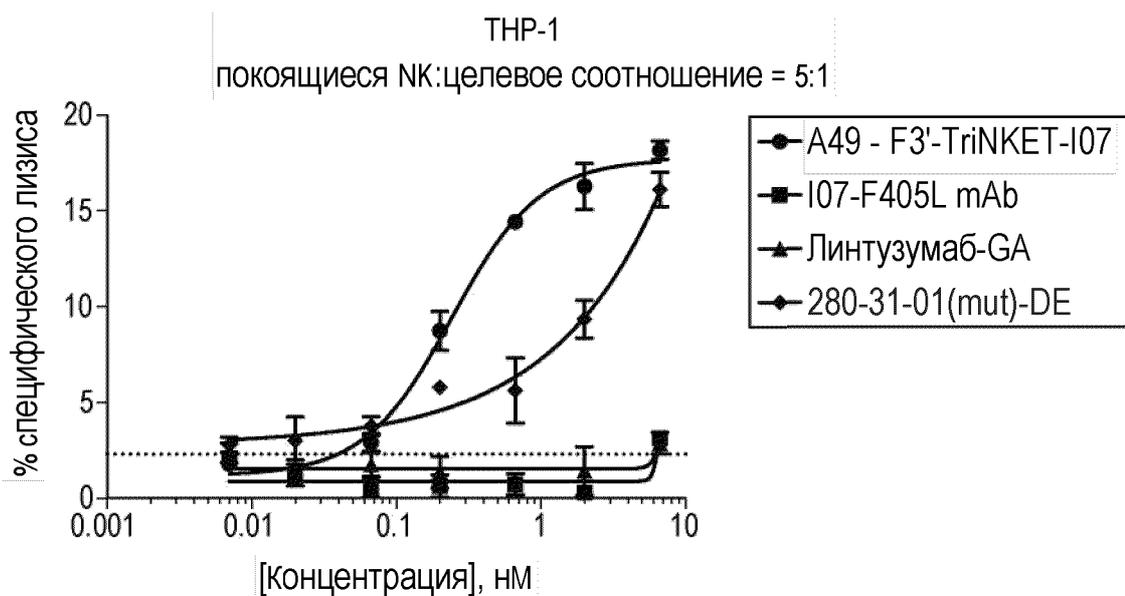
Фиг. 38А



Фиг. 38В

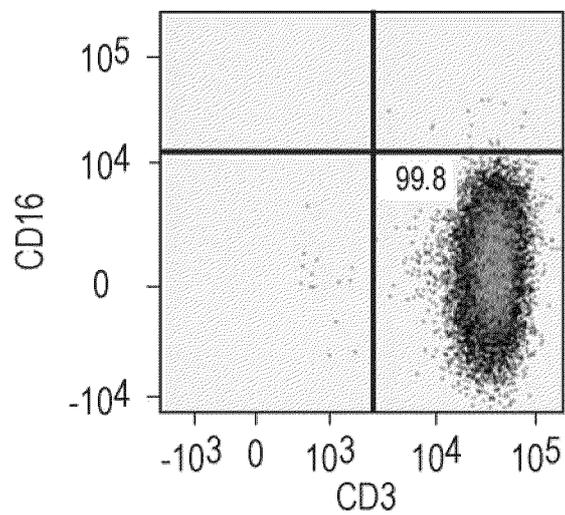
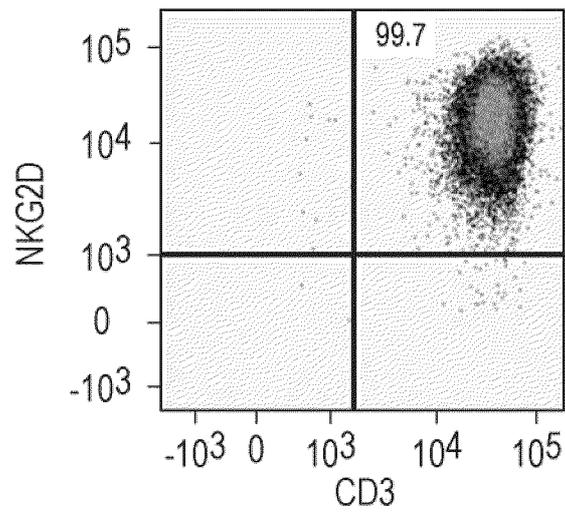
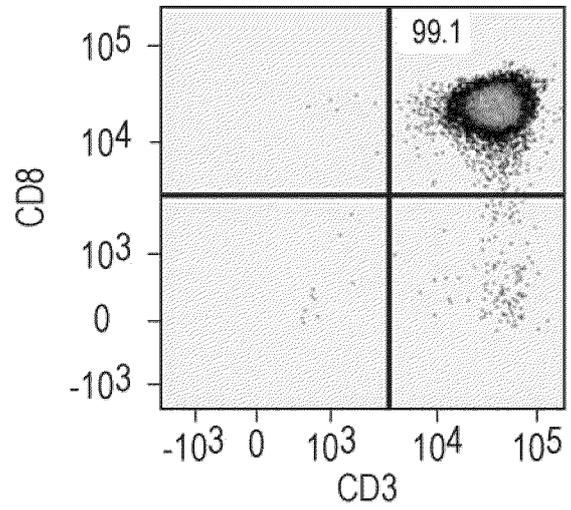


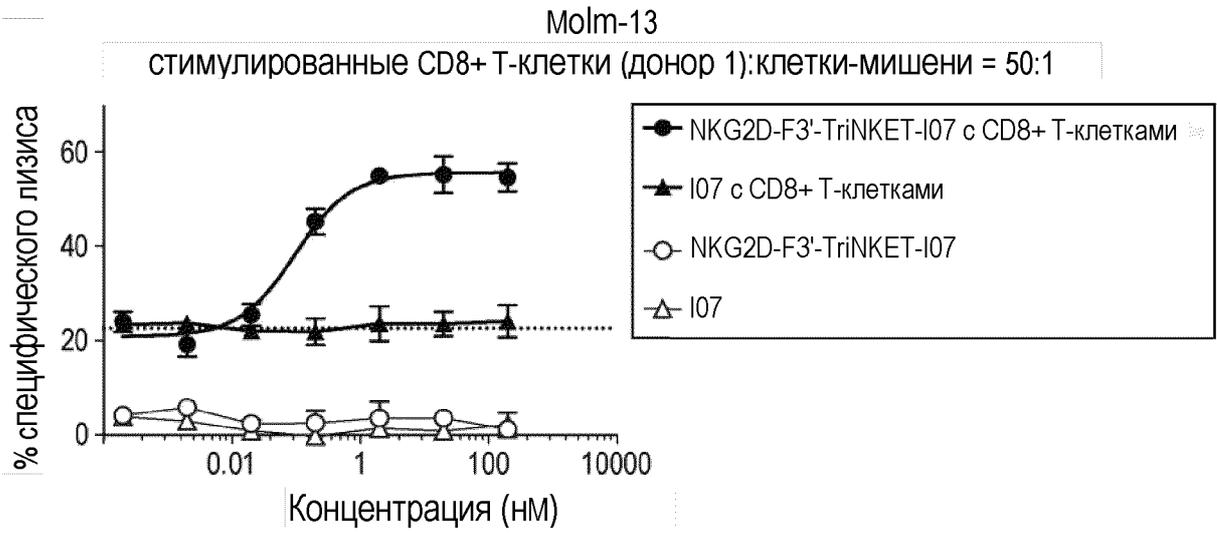
Фиг. 38С



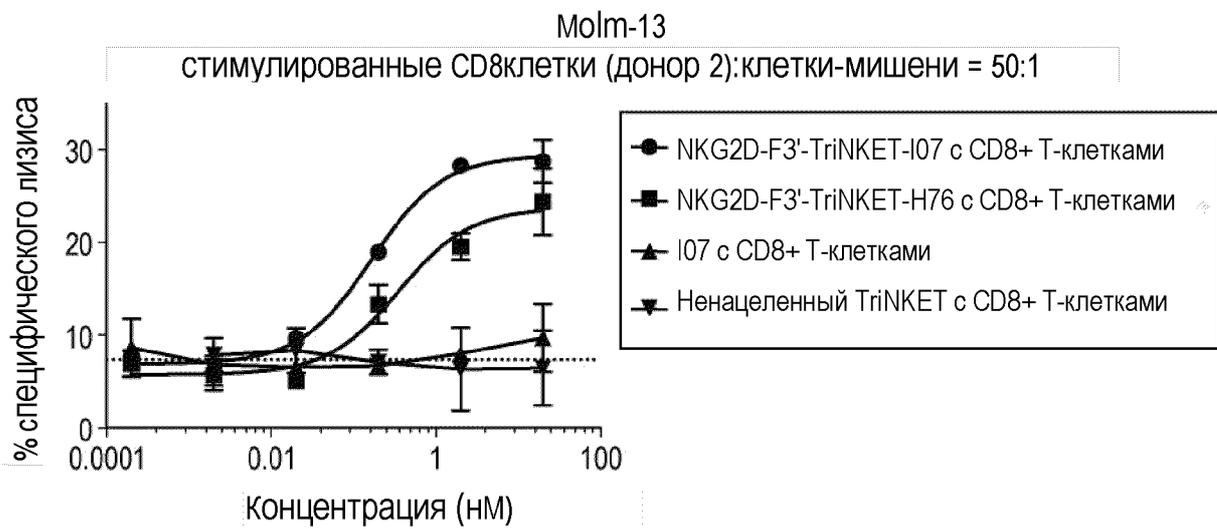
Фиг. 38D

Фиг. 39

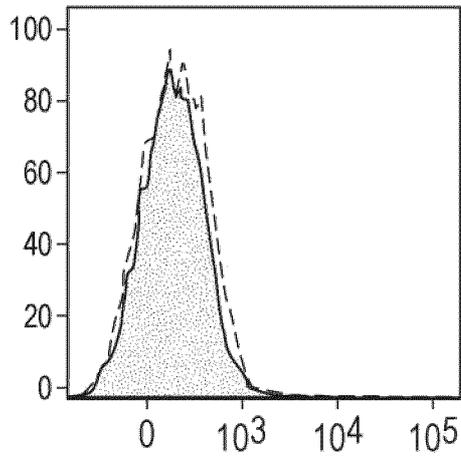




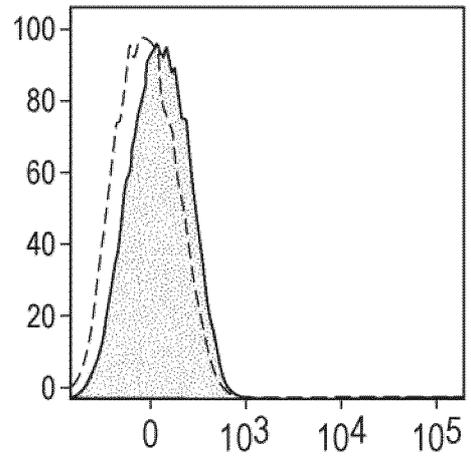
Фиг. 40А



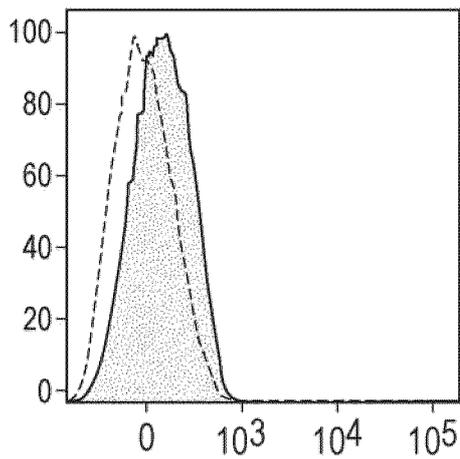
Фиг. 40В



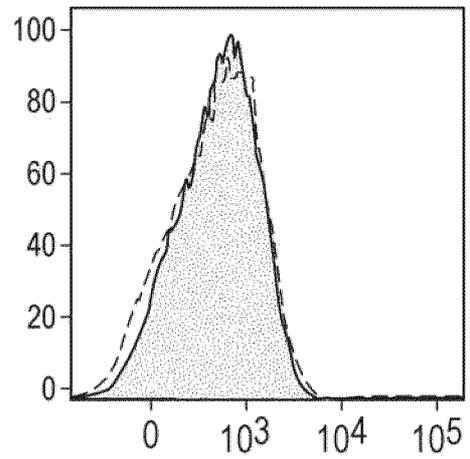
НК-клетки
Фиг. 41А



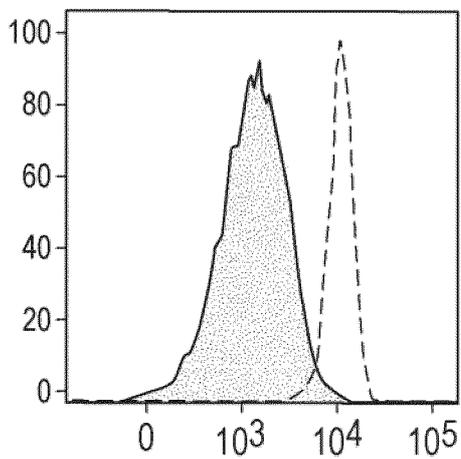
CD8+ Т-клетки
Фиг. 41В



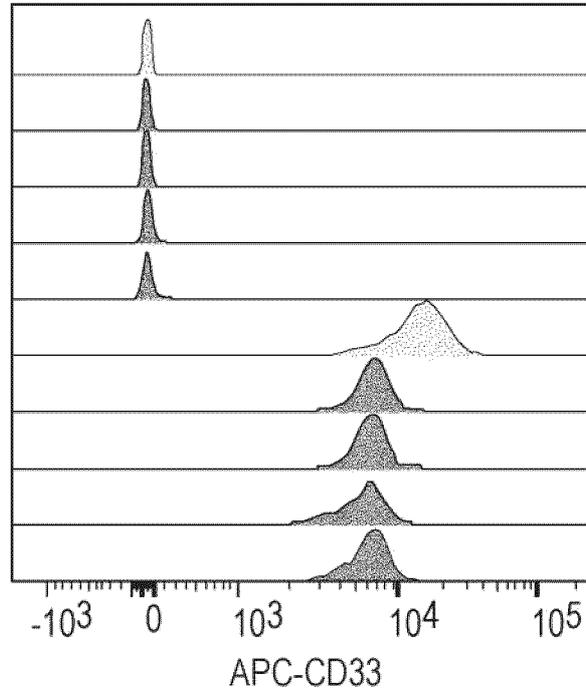
CD4+ Т-клетки
Фиг. 41С



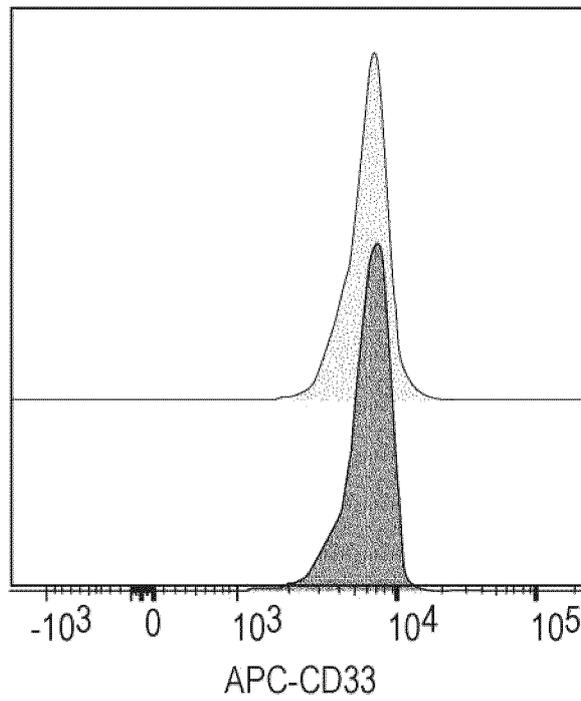
В-клетки
Фиг. 41D



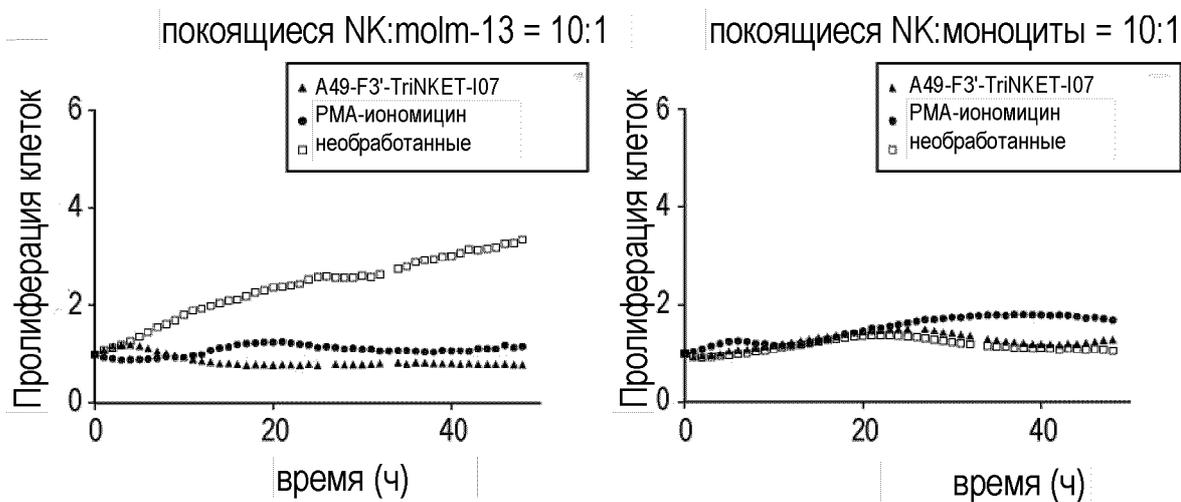
Моноциты
Фиг. 41Е



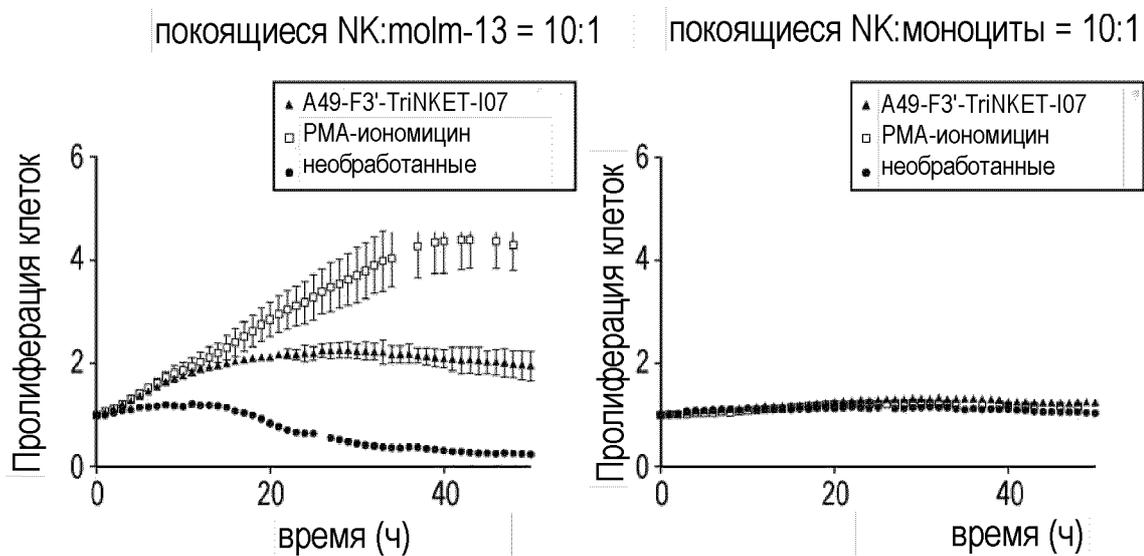
Фиг. 42А



Фиг. 42В

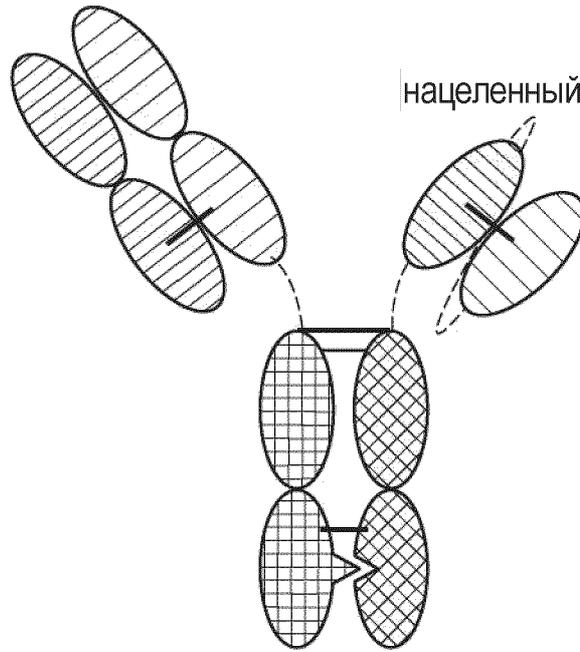


Фиг. 43А



Фиг. 43В

НК-клетка, нацеленная на FAB



Формат F3'

Фиг. 44