(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092932 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.29

(22) Дата подачи заявки
2019.05.30

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

(54) МОЛЕКУЛЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ BCMA, И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

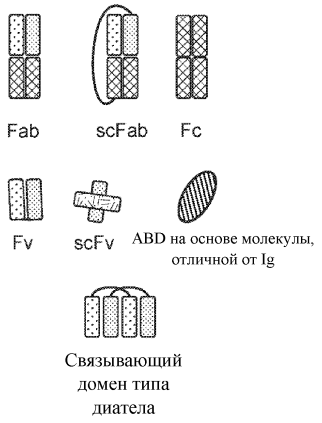
(31) **62/679,611; 62/684,046**
(32) **2018.06.01; 2018.06.12**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2019/054500**
(87) **WO 2019/229701 2019.12.05**
(88) **2020.02.13**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Эйбьюджоуб Аида, Бланкеншип Джон, Флеминг Тони, Хольмберг Брайан, Хонг Конни, Хуан Лу, Лу Хайхой, Гранда Брайан Вальтер (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, которые специфически связываются с BCMA человека, конъюгаты, содержащие BCMA-связывающие молекулы, и фармацевтические композиции, содержащие BCMA-связывающие молекулы и конъюгаты. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы применения BCMA-связывающих молекул для лечения видов рака, которые характеризуются экспрессией BCMA на клеточной поверхности. В настоящем изобретении еще дополнительно предусмотрены рекомбинантные клетки-хозяева, сконструированные для экспрессии BCMA-связывающих молекул, и способы получения BCMA-связывающих молекул посредством культивирования клеток-хозяев в условиях, при которых экспрессируются BCMA-связывающие молекулы.



202092932 A1

202092932 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565494EA/022

МОЛЕКУЛЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ BCMA, И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/679611, поданной 1 июня 2018 года, и предварительной заявки на патент США № 62/684046, поданной 12 июня 2018 года, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

2. Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте. Копия в формате ASCII, созданная 10 мая 2019 года, имеет название NOV-003WO_SL, и ее размер составляет 400375 байт.

3. Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие документы, цитируемые в настоящей заявке, тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другой документ были отдельно указаны как включенные посредством ссылки для всех целей. В случае наличия любых несоответствий между идеями одного или нескольких литературных источников, включенных в данный документ, и настоящего изобретения предполагается, что следует руководствоваться идеями настоящего описания.

4. Уровень техники

BCMA является представителем семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR), который экспрессируется на клетках B-клеточной линии дифференцировки. Экспрессия BCMA является наиболее высокой на терминально дифференцированных B-клетках, которые приобретают судьбу долгоживущих плазматических клеток, в том числе на плазматических клетках, плазмобластах и в субпопуляции активированных B-клеток и B-клеток памяти. BCMA участвует в опосредовании выживания плазматических клеток для поддержания длительного гуморального иммунитета. Было показано, что экспрессия BCMA связана с рядом видов рака, аутоиммунных нарушений и инфекционных заболеваний. Виды рака с повышенной экспрессией BCMA включают некоторые формы гематологического рака, такие как множественная миелома, лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, различные формы лейкоза и глиобластома.

Различные BCMA-связывающие молекулы находятся в клинической разработке, включая конъюгаты антитела к BCMA и лекарственного средства, такие как GSK2857916 (GlaxoSmithkline), и биспецифические BCMA-связывающие молекулы, нацеливающиеся на BMCA и CD3, такие как PF06863135 (Pfizer), EM 901 (EngMab), JNJ-64007957 (Janssen) и AMG 420 (Amgen). См. Cho et al., 2018, Front Immunol. 9:1821; WO 2016/0166629.

Одной из основных проблем безопасности любых лекарственных средств на основе

антител, включая CD3-биспецифические молекулы, является их потенциал к индукции опасных для жизни побочных эффектов, таких как синдром высвобождения цитокинов ("CRS"). См. Shimabukuro-Vornhagen, A. et al., 2018, J. Immunother Cancer. 6:56.

Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в полипептидах, например в антителах и полиспецифических связывающих молекулах, которые связывают BCMA и которые имеют улучшенный профиль безопасности (например, снижение высвобождения цитокинов), сохраняя при этом высокую эффективность.

5. Краткое описание

В настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, которые специфически связываются с BCMA человека, например антитела, их антигенсвязывающие фрагменты и полиспецифические молекулы, которые специфически связываются с BCMA человека.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены моноспецифические BCMA-связывающие молекулы (например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты), содержащие антигенсвязывающий домен BCMA ("ABD"). Иллюстративные BCMA-связывающие молекулы, которые могут быть моноспецифическими, описаны в разделе 7.2 и конкретных вариантах осуществления 1-142 ниже.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полиспецифические связывающие молекулы ("MBM") (например, биспецифические связывающие молекулы ("BBM")), содержащие первый ABD, который специфически связывается с BCMA человека ("ABD1" или "ABD к BCMA"), и второй ABD, который специфически связывается со вторым антигеном ("ABD2"), например, с CD3 человека или другим компонентом комплекса TCR (иногда называемый в данном документе "ABD к TCR"). Термины ABD1, ABD2, ABD к BCMA и ABD к TCR используются исключительно для удобства и не предполагаются как обозначающие какую-либо конкретную конфигурацию BBM. В некоторых вариантах осуществления ABD к TCR связывается с CD3 (называется в данном документе "ABD к CD3" или т. п.). Соответственно, изобретения, относящиеся к ABD2 и ABD к TCR, также применимы к ABD к CD3. Такие мультиспецифические молекулы можно использовать для направления CD3+ эффекторных Т-клеток к BCMA+ сайтам, тем самым позволяя CD3+ эффекторным Т-клеткам атаковать и лизировать BCMA+ клетки и опухоли. Признаки иллюстративных MBM описаны в разделах 7.2-7.6 и конкретных вариантах осуществления 143-716 ниже.

ABD могут быть на основе иммуноглобулинов или на основе, отличной от иммуноглобулинов, и MBM могут включать ABD на основе иммуноглобулинов или любую комбинацию ABD на основе иммуноглобулинов и ABD на основе, отличной от иммуноглобулинов. ABD на основе иммуноглобулинов, которые можно использовать в BCMA-связывающих молекулах, описаны в разделах 7.2 и 7.3.1 и конкретных вариантах осуществления 147-329 ниже. ABD на основе, отличной от иммуноглобулинов, которые можно применять в MBM, описаны в разделе 7.3.2 и конкретных вариантах

осуществления 330-331 ниже. Дополнительные признаки иллюстративных ABD, которые связываются с BCMA, описаны в разделе 7.2 и конкретных вариантах осуществления 147-155 ниже. Дополнительные признаки иллюстративных ABD, которые связываются с компонентом комплекса TCR, описаны в разделе 7.3.3 и конкретных вариантах осуществления 156-331 ниже.

ABD BCMA-связывающей молекулы (или их части), могут быть соединены друг с другом, например, посредством коротких пептидных линкеров или посредством Fc-домена. Способы и компоненты для соединения ABD и их частей с образованием BCMA-связывающей молекулы описаны в разделе 7.4 и конкретных вариантах осуществления 332-620 ниже.

В некоторых вариантах осуществления MBM по настоящему изобретению представляет собой BBM. BBM содержат по меньшей мере два ABD (т. е. BBM является по меньшей мере бивалентной), но также могут содержать более двух ABD. Например, BBM может содержать три ABD (т. е. быть тривалентной) или четыре ABD (т. е. быть тетравалентной), при условии, что BBM содержит по меньшей мере один ABD, который способен связывать BCMA, и по меньшей мере один ABD, который способен связывать антиген-мишень, отличный от BCMA. Иллюстративные бивалентные, тривалентные и тетравалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1 и описаны в разделе 7.5 и конкретных вариантах осуществления 621-681 ниже.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие BCMA-связывающие молекулы (либо в виде одной нуклеиновой кислоты, либо в виде совокупности нуклеиновых кислот), и рекомбинантные клетки-хозяева и линии клеток, сконструированные для экспрессии нуклеиновых кислот и BCMA-связывающих молекул. Иллюстративные нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и линии клеток описаны в разделе 7.7 и конкретных вариантах осуществления 1051-1057 ниже.

В настоящем изобретении также предусмотрены BCMA-связывающие молекулы с увеличенным периодом полужизни in vivo. Примеры таких BCMA-связывающих молекул, описаны в разделе 7.8 и конкретных вариантах осуществления 836-845 ниже.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены конъюгаты лекарственных средств, содержащие BCMA-связывающие молекулы. Такие конъюгаты для удобства называются в данном документе "конъюгатами антител и лекарственных средств" или "ADC", несмотря на то, что некоторые ABD могут представлять собой домены, отличные от иммуноглобулиновых. Примеры ADC описаны в разделе 7.9 и конкретных вариантах осуществления 851-889 ниже.

В настоящем изобретении также предусмотрены конъюгаты, содержащие BCMA-связывающие молекулы и полипептид, маркер, диагностическое или выявляемое средство или твердую подложку. Примеры таких конъюгатов описаны в разделах 7.10 и 7.11 и конкретных вариантах осуществления 846-850 и 890-891 ниже.

Также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие BCMA-связывающие молекулы и ADC. Примеры фармацевтических композиций описаны в

разделе 7.12 и конкретном варианте осуществления 892 ниже.

В данном документе дополнительно предусмотрены способы применения BCMA-связывающих молекул, ADC и фармацевтических композиций, например, для лечения пролиферативных состояний (например, видов рака), при которых экспрессируется BCMA, для лечения аутоиммунных нарушений и для лечения других заболеваний и состояний, ассоциированных с экспрессией BCMA. Иллюстративные способы описаны в разделе 7.13 и конкретных вариантах осуществления 893-971 и 1012-1050 ниже.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы применения BCMA-связывающих молекул, ADC и фармацевтических композиций в комбинации с другими средствами и видами терапии. Иллюстративные средства, виды терапии и способы комбинированной терапии описаны в разделе 7.14 и конкретных вариантах осуществления 972-1011 ниже.

6. Краткое описание графических материалов

Фиг. 1A-1AG: Иллюстративные конфигурации BBM. На фиг. 1A проиллюстрированы компоненты иллюстративных конфигураций BBM, проиллюстрированных на фиг. 1B-1AG. Не все участки, соединяющие различные домены каждой цепи, проиллюстрированы (например, линкер, соединяющий VH- и VL-домены scFv, шарнирный участок, соединяющий CH2- и CH3-домены Fc-домена, и т. д. пропущены). На фиг. 1B-1F проиллюстрированы бивалентные BBM; на фиг. 1G-1Z проиллюстрированы тривалентные BBM; на фиг. 1AA-1AG проиллюстрированы тетравалентные BBM.

Фиг. 2A-2I: Моноклональный фаговый ELISA с BCMA-реактивными клонами (пример 1). ФИГ. 2A: PI-26; фиг. 2B: PI-28; фиг. 2C: PI-61; фиг. 2D: PIII-79; фиг. 2E: PIII-78; фиг. 2F: PIV-24; фиг. 2G: PII-55; фиг. 2H: PII-45; фиг. 2I: PI-45.

Фиг. 3A-3I: Титрование растворимого BCMA на поверхности отдельных клонов дрожжей (пример 2). Фиг. 3A: клон H2/L2-18; фиг. 3B: клон H2/L2-2; фиг. 3C: клон H2/L2-68; фиг. 3D: клон H2/L2-80; фиг. 3E: клон H2/L2-83; фиг. 3F: клон H2/L2-88; фиг. 3G: клон H2/L2-47; фиг. 3H: клон H2/L2-36; фиг. 3I: клон H2/L2-34.

Фиг. 4: Последовательности CDR-H2 исходного PI-61 (SEQ ID NO:113) и выбранных клонов H2/L2-22 (SEQ ID NO:114), H2/L2-88 (SEQ ID NO:115), H2/L2-36 (SEQ ID NO:115), H2/L2-34 (SEQ ID NO:116), H2/L2-68 (SEQ ID NO:117), H2/L2-18 (SEQ ID NO:118), H2/L2-47 (SEQ ID NO:115), H2/L2-20 (SEQ ID NO:112), H2/L2-80 (SEQ ID NO:112), и H2/L2-83 (SEQ ID NO:115).

Фиг. 5: Последовательности CDR-L2 исходного PI-61 (SEQ ID NO:103) и выбранных клонов H2/L2-22 (SEQ ID NO:104), H2/L2-88 (SEQ ID NO:105), H2/L2-36 (SEQ ID NO:105), H2/L2-34 (SEQ ID NO:106), H2/L2-68 (SEQ ID NO:107), H2/L2-18 (SEQ ID NO:106), H2/L2-47 (SEQ ID NO:106), H2/L2-20 (SEQ ID NO:102), H2/L2-80 (SEQ ID NO:108), и H2/L2-83 (SEQ ID NO:105).

Фиг. 6: Формат гетеродимерного биспецифического антитела биспецифических антител из примера 3.

Фиг. 7: Последовательности CDR-H2 исходного PI-61 (SEQ ID NO:113) и выбранных клонов H3-1 (SEQ ID NO:119), H3-2 (SEQ ID NO:120), H3-3 (SEQ ID NO:121), H3-4 (SEQ ID NO:119), H3-5 (SEQ ID NO:122), H3-6 (SEQ ID NO:119), H3-7 (SEQ ID NO:112), H3-8 (SEQ ID NO:119), H3-9 (SEQ ID NO:119), H3-10 (SEQ ID NO:120), H3-11 (SEQ ID NO:123), H3-12 (SEQ ID NO:124), H3-13 (SEQ ID NO:119), H3-14 (SEQ ID NO:119), и H3-15 (SEQ ID NO:125).

Фиг. 8: Последовательности CDR-L2 исходного PI-61 (SEQ ID NO:155) и выбранных клонов H3-1 (SEQ ID NO:157), H3-2 (SEQ ID NO:157), H3-3 (SEQ ID NO:157), H3-4 (SEQ ID NO:156), H3-5 (SEQ ID NO:157), H3-6 (SEQ ID NO:157), H3-7 (SEQ ID NO:157), H3-8 (SEQ ID NO:157), H3-9 (SEQ ID NO:157), H3-10 (SEQ ID NO:157), H3-11 (SEQ ID NO:157), H3-12 (SEQ ID NO:157), H3-13 (SEQ ID NO:156), H3-14 (SEQ ID NO:161), и H3-15 (SEQ ID NO:156).

Фиг. 9: Последовательности CDR-H3 исходного PI-61 (SEQ ID NO:49) и выбранных клонов H3-1 (SEQ ID NO:127), H3-2 (SEQ ID NO:128), H3-3 (SEQ ID NO:127), H3-4 (SEQ ID NO:127), H3-5 (SEQ ID NO:129), H3-6 (SEQ ID NO:127), H3-7 (SEQ ID NO:130), H3-8 (SEQ ID NO:127), H3-9 (SEQ ID NO:127), H3-10 (SEQ ID NO:131), H3-11 (SEQ ID NO:132), H3-12 (SEQ ID NO:133), H3-13 (SEQ ID NO:127), H3-14 (SEQ ID NO:127), и H3-15 (SEQ ID NO:134).

Фиг. 10: Скрининг с помощью ELISA клонов, полученных в примере 4, для тестирования связывания с рекомбинантным полноразмерным hBCMA и cynoBCMA.

Фиг. 11A-11S: Графики биослойной интерферометрии (BLI), демонстрирующие связывание выбранных человеческих антител к BCMA с hBCMA (пример 4). ФИГ. 11A: R1F2; фиг. 11B: PALF01; фиг. 11C: PALF03; фиг. 11D: PALF04; фиг. 11E: PALF05; фиг. 11F: PALF06; фиг. 11G: PALF07; фиг. 11H: PALF08; фиг. 11I: PALF09; фиг. 11J: PALF11; фиг. 11K: PALF12; фиг. 11L: PALF13; фиг. 11M: PALF14; фиг. 11N: PALF15; фиг. 11O: PALF16; фиг. 11P: PALF17; фиг. 11Q: PALF18; фиг. 11R: PALF19; фиг. 11S: PALF20.

Фиг. 12A-12S: Графики биослойной интерферометрии (BLI), демонстрирующие связывание выбранных человеческих антител к BCMA с cynoBCMA (пример 4). ФИГ. 12A: R1F2; фиг. 12B: PALF01; фиг. 12C: PALF03; фиг. 12D: PALF04; фиг. 12E: PALF05; фиг. 12F: PALF06; фиг. 12G: PALF07; фиг. 12H: PALF08; фиг. 12I: PALF09; фиг. 12J: PALF11; фиг. 12K: PALF12; фиг. 12L: PALF13; фиг. 12M: PALF14; фиг. 12N: PALF15; фиг. 12O: PALF16; фиг. 12P: PALF17; фиг. 12Q: PALF18; фиг. 12R: PALF19; фиг. 12S: PALF20.

Фиг. 13A-13D: Противоопухолевая активность бивалентного или тривалентного AB1 (фиг. 13A и фиг. 13B) и AB2 (фиг. 13C и фиг. 13D) к BCMA-CD3 в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11Luc (пример 6). Серый круг: доза 0,03 мг/кг; серый треугольник: доза 0,3 мг/кг; серый ромб: доза 3,0 мг/кг; черный круг: только опухоль; черный квадрат: необработанный контроль. * $p < 0,05$, критерий множественного сравнения Даннета.

Фиг. 14A-14D: Изменение массы тела после лечения с помощью бивалентного или

тривалентного AB1 (фиг. 14A и фиг. 14B) или AB2 (фиг. 14C и фиг. 14D) к BCMA-CD3 в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11Luc (пример 6). Серый круг: доза 0,03 мг/кг; серый треугольник: доза 0,3 мг/кг; серый ромб: доза 3,0 мг/кг; черный круг: только опухоль; черный квадрат: необработанный контроль.

Фиг. 15A-15F: Противоопухолевая активность бивалентного или тривалентного AB1 (фиг. 15A и фиг. 15B), AB2 (фиг. 15C и фиг. 15D) и AB3 (фиг. 15E и фиг. 15F) к BCMA-CD3 в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11Luc (пример 7). Серый круг: доза 0,03 мг/кг; серый треугольник: доза 0,3 мг/кг; серый ромб: доза 3,0 мг/кг; черный круг: только опухоль; черный квадрат: необработанный контроль. * $p < 0,05$, критерий множественного сравнения Даннета.

Фиг. 16A-16F: Изменение массы тела после лечения с помощью бивалентного или тривалентного AB1 (фиг. 16A и фиг. 16B), AB2 (фиг. 16C и фиг. 16D) и AB3 (фиг. 16E и фиг. 16F) к BCMA-CD3 в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11Luc (пример 7). Серый круг: доза 0,03 мг/кг; серый треугольник: доза 0,3 мг/кг; серый ромб: доза 3,0 мг/кг; черный круг: только опухоль; черный квадрат: необработанный контроль.

Фиг. 17: Экспрессия BCMA на клеточной поверхности в линиях клеток множественной миеломы, оцененная с помощью проточной цитометрии (пример 8). Дельта-показатель средней интенсивности флуоресценции (MFI) определяли посредством вычитания MFI неокрашенных клеток из MFI клеток, окрашенных антителом к BCMA, меченым BV421.

Фиг. 18: Результаты EC50 для RTCC, индуцированной биспецифическим антителом к BCMA-CD3, на линиях клеток $BCMA^+$ MM с использованием размножившихся T-клеток (пример 8).

Фиг. 19A-19B: Антитело к BCMA-CD3 опосредовало RTCC на линиях клеток $BCMA^+$ MM MM1S (фиг. 19A) и MC116 (фиг. 19B) с использованием свежевыделенных T-клеток (пример 8).

Фиг. 20A-B: Секреция цитокинов, индуцированная биспецифическими антителами к BCMA-CD3 (пример 9). ФИГ. 20A: IFN-γ; фиг. 20B: TNF-α.

Фиг. 21A-21B: Биспецифическое антитело к BCMA-CD3 опосредовало пролиферацию T-клеток в присутствии линий клеток BCMA+ MM MM1S (фиг. 21A) и MC116 (фиг. 21B) (пример 9).

Фиг. 22A-22B: Временная динамика концентрации растворимого BCMA (sBCMA) (фиг. 22A) и экспрессии связанного с мембраной BCMA (mBCMA) (фиг. 22B) из клеток линии KMS11, обработанных ингибиторами гамма-секретазы LY411575 и PF03084014 (пример 10). Данные для необработанных клеток показаны незакрашенными кругами, данные для клеток, обработанных с помощью LY415575, показаны закрашенными квадратами, а данные для клеток, обработанных с помощью PF03084014, показаны закрашенными ромбами.

Фиг. 23A-23B: Временная динамика концентрации sBCMA (фиг. 23A) и экспрессии mBCMA (фиг. 23B) из клеток линии KMS11, предварительно обработанных ингибитором гамма-секретазы LY411575 в течение 22 часов до измерения временной динамики (пример 10). Данные для необработанных клеток показаны незакрашенными кругами, а данные для клеток, обработанных с помощью LY415575, показаны закрашенными квадратами.

Фиг. 24A-24C: Результаты анализа RTCC комбинаций бивалентного AB3 и ингибиторов гамма-секретазы LY411575 (фиг. 24A), PR03084014 (фиг. 24B) и BMS0708163 (фиг. 24C) (пример 11). Концентрация бивалентного AB3 (нМ) показана на оси X.

Фиг. 25A-C: Результаты анализов, демонстрирующие влияние GSI на локализацию BCMA (фиг. 25A), передачу сигналов NOTCH (фиг. 25B) и активность бивалентного AB3 (фиг. 25C) (пример 12).

Фиг. 26: уровни mBCMA в модели ксенотрансплантата KMS11 после обработки с помощьюPFZ03084014, оцененные с помощью проточной цитометрии (пример 13).

Фиг. 27: Уровни sBCMA в модели ксенотрансплантата KMS11 после обработки с помощью PFZ03084014, оцененные с помощью ELISA (пример 13).

Фиг. 28A-C: Уровни цитокинов в супернатантах культур клеток после 48 часов совместного культивирования клеток линии KMS11 и T-клеток (соотношение 1:3) в присутствии gH (контроль), бивалентного AB3 и h2B4_C29 (пример 14). ФИГ. 28A: Уровни IFN-γ; фиг. 28B: Уровни IL-2; фиг. 28C: Уровни TNF-α.

7. Подробное описание

7.1. Определения

Предполагается, что используемые в данном документе следующие термины имеют приведенные ниже значения.

ADCC: Используемый в данном документе термин "ADCC" или "антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность" означает клеточноопосредованную реакцию, где неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и затем вызывают лизис клетки-мишени. ADCC коррелирует со связыванием с FcγRIIIa; повышение связывания с FcγRIIIa приводит к повышению активности ADCC.

ADCP: Используемый в данном документе термин "ADCP" или антителозависимый клеточноопосредованный фагоцитоз означает клеточноопосредованную реакцию, где неспецифические фагоцитарные клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и затем вызывают фагоцитоз клетки-мишени.

Дополнительное средство: Для удобства средство, которое применяют в комбинации с антигенсвязывающей молекулой по настоящему изобретению, в данном документе называется "дополнительным" средством.

Антитело: Используемый в данном документе термин "антитело" относится к

полипептиду (или к набору полипептидов) из семейства иммуноглобулинов, который способен к связыванию антигена нековалентно, обратимо и специфически. Например, встречающееся в природе "антитело" типа IgG представляет собой тетрамер, содержащий по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой посредством дисульфидных связей. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельного участка тяжелой цепи (сокращенно обозначенного в данном документе как VH) и константного участка тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи состоит из трех доменов - CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельного участка легкой цепи (сокращенно обозначенного в данном документе как VL) и константного участка легкой цепи. Константный участок легкой цепи состоит из одного домена (сокращенно обозначенного в данном документе как CL). VH- и VL-участки могут быть дополнительно подразделены на участки гипервариабельности, называемые участками, определяющими комплементарность (CDR), которые чередуются с участками, являющимися более консервативными, называемыми каркасными участками (FR). Каждый VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные участки тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные участки антител способны опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями хозяина или факторами, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (Clq) классического пути активации системы комплемента. Термин "антитело" включает без ограничения моноклональные антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, камелизированные антитела, химерные антитела, биспецифические или полиспецифические антитела и антиидиотипические (анти-Id) антитела (в том числе, например, анти-Id антитела к антителам по настоящему изобретению). Антитела могут относиться к любому изотипу/классу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY) или подклассу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2).

Как легкая, так и тяжелая цепи подразделяются на участки структурной и функциональной гомологии. Термины "константный" и "вариабельный" используются в функциональном смысле. В связи с этим следует понимать, что вариабельные домены из частей как легкой (VL), так и тяжелой (VH) цепей определяют распознавание антигена и специфичность. Напротив, константные домены легкой цепи (CL) и тяжелой цепи (CH1, CH2 или CH3) придают важные биологические свойства, такие как секреция, трансплацентарный переход, связывание с Fc-рецепторами, связывание комплемента и т. п. Принято, что нумерация доменов константных участков возрастает по мере их удаления от антигенсвязывающего сайта или аминоконца антитела. В антителе дикого типа N-конец представляет собой вариабельный участок, и C-конец представляет собой константный участок; CH3- и CL-домены фактически содержат карбоксиконец тяжелой и легкой цепей соответственно.

Фрагмент антитела: Используемый в данном документе термин "фрагмент

антитела" из антитела относится к одной или нескольким частям антитела. В некоторых вариантах осуществления эти части представляют собой часть контактного(контактных) домена(доменов) антитела. В некоторых других вариантах осуществления эта(эти) часть(части) представляет(представляют) собой антигенсвязывающие фрагменты, которые сохраняют способность к связыванию антигена нековалентно, обратимо и специфически и иногда называются в данном документе "антигенсвязывающим фрагментом", "его антигенсвязывающим фрагментом", "антигенсвязывающей частью" и т. п. Примеры связывающих фрагментов включают без ограничения одноцепочечные Fv (scFv), Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из VL-, VH-, CL- и CH1-доменов; F(ab)2-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирном участке; Fd-фрагмент, состоящий из VH- и CH1-доменов; Fv-фрагмент, состоящий из VL- и VH-доменов одного плеча антитела; dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), который состоит из VH-домена; и выделенный участок, определяющий комплементарность (CDR). Таким образом, термин "фрагмент антитела" охватывает как протеолитические фрагменты антител (например, Fab- и F(ab)2-фрагменты), так и сконструированные белки, содержащие одну или несколько частей антитела (например, scFv).

Фрагменты антител также могут быть включены в состав однодоменных антител, максиантител, миниантител, интрател, диател, триател, тетрател, v-NAR и бис-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23: 1126-1136). Фрагменты антител могут быть привиты на каркасные структуры на основе полипептидов, таких как фибронектин III типа (Fn3) (см. патент США № 6703199, в котором описаны монотела на основе полипептида фибронектина).

Фрагменты антител могут быть включены в состав одноцепочечных молекул, содержащих пару тандемных Fv-сегментов (например, VH-CH1-VH-CH1), которые вместе с комплементарными полипептидами легкой цепи (например, VL-VC-VL-VC) образуют пару антигенсвязывающих участков (Zapata et al., 1995, Protein Eng. 8:1057-1062 и патент США № 5641870).

Система нумерации антител: В настоящем описании ссылки на пронумерованные аминокислотные остатки в доменах антител приводятся на основе системы нумерации EU, если не указано иное (например, в таблицах 1C-1N). Эта система была первоначально разработана Edelman et al., 1969, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 63:78-85 и описана подробно в Kabat et al., 1991, в Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA.

Антигенсвязывающий домен: Термин "антигенсвязывающий домен" или "ABD" относится к части антигенсвязывающей молекулы, которая обладает способностью связываться с антигеном нековалентно, обратимо и специфически. Иллюстративные ABD включают антигенсвязывающие фрагменты и части как каркасных структур на основе иммуноглобулинов, так и каркасных структур на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, которые сохраняют способность к связыванию антигена

нековалентно, обратимо и специфически. Используемый в данном документе термин "антигенсвязывающий домен" охватывает фрагменты антител, которые сохраняют способность к связыванию антигена нековалентно, обратимо и специфически.

Цепь антигенсвязывающего домена или цепь ABD: Отдельные ABD могут существовать в виде одной (например, в случае scFv) полипептидной цепи или образовываться посредством ассоциации более чем одной полипептидной цепи (например, в случае Fab). Используемый в данном документе термин "цепь ABD" относится ко всему ABD или его части, которые существуют в виде одной полипептидной цепи. Использование термина "цепь ABD" предполагается только для удобства и описательных целей и не означает конкретную конфигурацию или способ получения.

Антигенсвязывающий фрагмент: Термин "антигенсвязывающий фрагмент" антитела относится к части антитела, которая сохраняет способность связываться с антигеном нековалентно, обратимо и специфически.

Антигенсвязывающая молекула: Термин "антигенсвязывающая молекула" относится к молекуле, содержащей один или несколько антигенсвязывающих доменов, например, к антителу. Антигенсвязывающая молекула может содержать одну или несколько полипептидных цепей, например одну, две, три, четыре или больше полипептидных цепей. Полипептидные цепи в антигенсвязывающей молекуле могут быть ассоциированы друг с другом непосредственно или опосредованно (например, первая полипептидная цепь может быть ассоциирована со второй полипептидной цепью, которая, в свою очередь, может быть ассоциирована с третьей полипептидной цепью с образованием антигенсвязывающей молекулы, в которой первая и вторая полипептидные цепи непосредственно ассоциированы друг с другом, вторая и третья полипептидные цепи непосредственно ассоциированы друг с другом, а первая и третья полипептидные цепи опосредованно ассоциированы друг с другом посредством второй полипептидной цепи).

Ассоциированный: Термин "ассоциированный" применительно к доменам или участкам в антигенсвязывающей молекуле относится к функциональной взаимосвязи между двумя или более полипептидными цепями и/или двумя или более частями одной полипептидной цепи. В частности, термин "ассоциированный" означает, что два или более полипептидов (или частей одного полипептида) ассоциированы друг с другом, например, нековалентно посредством молекулярных взаимодействий и/или ковалентно посредством одного или нескольких дисульфидных мостиков или химических сшивок таким образом, что они образуют функциональный антигенсвязывающий домен. Примеры ассоциаций, которые могут присутствовать в антигенсвязывающей молекуле включают (без ограничения) ассоциации между Fc-участками в Fc-домене, ассоциации между VH- и VL-участками в Fab или Fv и ассоциации между CH1 и CL в Fab.

B-клетка: Используемый в данном документе термин "B-клетка" относится к клетке B-клеточной линии дифференцировки, которая принадлежит к типу белых кровяных клеток и подтипу лимфоцитов. Примеры B-клеток включают плазмобласты, плазматические клетки, лимфоплазмоцитоидные клетки, B-клетки памяти,

фолликулярные В-клетки, В-клетки маргинальной зоны, В-1-клетки, В-2-клетки и регуляторные В-клетки.

В-клеточное злокачественное новообразование: Как используется в данном документе, В-клеточное злокачественное новообразование относится к неконтролируемой пролиферации В-клеток. Примеры В-клеточного злокачественного новообразования включают неходжкинские лимфомы (NHL), формы лимфомы Ходжкина, лейкоз и миелому. Например, В-клеточное злокачественное новообразование может представлять собой без ограничения множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), фолликулярную лимфому, мантийноклеточную лимфому (MCL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), формы лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, лимфоплазмоцитарную лимфому (макроглобулинемию Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, медиастинальную лимфому "серой зоны" (MGZL), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, внеузловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны MALT, узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны и первичную эффузионную лимфому, а также новообразования из плазмоцитоидных дендритных клеток.

BCMA: Используемый в данном документе термин "BCMA" относится к антигену созревания В-клеток. BCMA (также известный как TNFRSF17, BCM или CD269) является представителем семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и преимущественно экспрессируется на терминально дифференцированных В-клетках, например, В-клетках памяти и плазматических клетках. Его лиганды включают фактор активации В-клеток (BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL). Белок BCMA кодируется геном TNFRSF17. Иллюстративные последовательности BCMA доступны в базе данных Uniprot под номером доступа Q02223.

Связывающие последовательности: Что касается таблицы 1 (включая ее подразделы), термин "связывающие последовательности" означает ABD, содержащий полный набор CDR, пару VH-VL или scFv, представленные в данной таблице.

Биспецифическая связывающая молекула: Термин "биспецифическая связывающая молекула" или "BBM" относится к молекуле, которая специфически связывается с двумя антигенами и содержит два или более ABD. BBM по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, который является специфическим по отношению к BCMA, и по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, который является специфическим по отношению к другому антигену, например, компоненту комплекса TCR. Иллюстративные BBM проиллюстрированы на фиг. 1B-1AG. BBM могут содержать одну, две, три, четыре или еще больше полипептидных цепей.

Бивалентный: Используемый в данном документе термин "бивалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле относится к антигенсвязывающей

молекуле, которая содержит два ABD. Домены могут быть одинаковыми или разными. Соответственно, бивалентная антигенсвязывающая молекула может быть моноспецифической или биспецифической. Бивалентные ВВМ содержат ABD, который специфически связывается с BCMA, и другой ABD, который связывается с другим антигеном, например, компонентом комплекса TCR.

Рак. Термин "рак" относится к заболеванию, которое характеризуется неконтролируемым (и часто быстрым) ростом аберрантных клеток. Раковые клетки могут распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части организма. Примеры различных видов рака описаны в данном документе и включают без ограничения лейкемию, множественную миелому, бессимптомную миелому, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, например, любые BCMA-положительные формы рака любого из вышеуказанных видов. Термин "раковая В-клетка" относится к В-клетке, которая подвергается или подверглась неконтролируемой пролиферации.

CD3: Термин "CD3" или "кластер дифференцировки 3" относится к корецептору Т-клеточного рецептора из кластера дифференцировки 3. CD3 помогает в активации как цитотоксических Т-клеток (например, CD8+ наивных Т-клеток), так и Т-хелперных клеток (например, CD4+ наивных Т-клеток) и состоит из четырех отдельных цепей: одной цепи CD3γ (например, под номерами доступа в Genbank NM_000073 и MP_000064 (человек)), одной цепи CD3δ (например, под номерами доступа в Genbank NM_000732, NM_001040651, NP_00732 и NP_001035741 (человек)) и двух цепей CD3ε (например, под номерами доступа в Genbank NM_000733 и NP_00724 (человек)). Цепи CD3 представляют собой белки клеточной поверхности с высокой степенью родства из суперсемейства иммуноглобулинов, содержащие единственный внеклеточный иммуноглобулиновый домен. Молекула CD3 ассоциирует с Т-клеточным рецептором (TCR) и ζ-цепью с образованием комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), функция которого заключается в генерации сигналов активации в Т-лимфоцитах.

Если специально не указано иное, упоминание CD3 в настоящей заявке может относиться к корецептору CD3, корецепторному комплексу CD3 или любой полипептидной цепи корецепторного комплекса CD3.

Химерное антитело: Термин "химерное антитело" (или его антигенсвязывающий фрагмент) представляет собой молекулу антитела (или ее антигенсвязывающий фрагмент), в которой (a) константный участок или его часть изменены, заменены или обменены таким образом, что антигенсвязывающий сайт (вариабельный участок) связан с константным участком, соответствующим другим или измененным классу, эффекторной функции и/или виду, или с совершенно другой молекулой, которая придает новые свойства химерному антителу, например, ферментом, токсином, гормоном, фактором роста, лекарственным средством и т. д.; или (b) вариабельный участок или его часть изменены, заменены или обменены на вариабельный участок, обладающий другой или измененной специфичностью к антигену. Например, мышиное антитело можно модифицировать посредством замены его константного участка на константный участок

из человеческого иммуноглобулина. Вследствие замены на человеческий константный участок химерное антитело может сохранять свою специфичность в распознавании антигена и при этом обладать пониженной антигенностью у человека по сравнению с исходным мышиным антителом.

Участок, определяющий комплементарность. Используемые в данном документе термины "участок, определяющий комплементарность" или "CDR" относятся к последовательностям аминокислот в пределах вариабельных участков антитела, которые придают специфичность к антигену и аффинность связывания. Например, как правило, имеются три CDR в каждом вариабельном участке тяжелой цепи (например, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) и три CDR в каждом вариабельном участке легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3). Точные границы аминокислотной последовательности указанного CDR можно определить с применением любой из ряда широко известных схем, в том числе описанных в Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации по "Kabat"), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (схема нумерации по "Chothia") или их комбинации и схемы нумерации ImMunoGenTics (IMGT) (Lefranc, M.-P., The Immunologist, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.-P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003) (схема нумерации "IMGT"). Согласно комбинированной схеме нумерации по Kabat и Chothia для указанного CDR-участка (например, CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, CDR1 LC, CDR2 LC или CDR3 LC) в некоторых вариантах осуществления CDR соответствуют аминокислотным остаткам, которые определены как часть CDR по Kabat, вместе с аминокислотными остатками, которые определены как часть CDR по Chothia. Как используется в данном документе, CDR, определенные в соответствии со схемой нумерации по "Chothia", также иногда называют "гипервариабельными петлями".

Например, согласно Kabat аминокислотные остатки CDR в вариабельном домене тяжелой цепи (VH) нумеруются как 31-35 (CDR-H1) (например, вставка(вставки) после положения 35), 50-65 (CDR-H2) и 95-102 (CDR-H3); и аминокислотные остатки CDR в вариабельном домене легкой цепи (VL) нумеруются как 24-34 (CDR-L1) (например, вставка(вставки) после положения 27), 50-56 (CDR-L2) и 89-97 (CDR-L3). В качестве другого примера согласно Chothia аминокислоты CDR в VH нумеруются как 26-32 (CDR-H1) (например, вставка(вставки) после положения 31), 52-56 (CDR-H2) и 95-102 (CDR-H3); и аминокислотные остатки в VL нумеруются как 26-32 (CDR-L1) (например, вставка(вставки) после положения 30), 50-52 (CDR-L2) и 91-96 (CDR-L3). В случае объединения определений CDR по Kabat и Chothia CDR содержат, например, аминокислотные остатки 26-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) и 95-102 (CDR-H3) в VH человека и аминокислотные остатки 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) и 89-97 (CDR-L3) в VL человека или состоят из них. Согласно IMGT аминокислотные остатки CDR в VH нумеруются как примерно 26-35 (CDR1), 51-57 (CDR2) и 93-102 (CDR3), и аминокислотные остатки CDR в VL нумеруются как примерно 27-32 (CDR1), 50-52 (CDR2) и 89-97 (CDR3) (нумерация в соответствии с "Kabat"). Согласно IMGT CDR-

участки антитела можно определять с применением программы IMGT/DomainGapAlign. Как правило, если конкретно не указано иное, молекулы антител могут содержать любую комбинацию одного или нескольких CDR по Kabat и/или CDR по Chothia.

Одновременно: Термин "одновременно" не ограничивается введением средств терапии (например, профилактических или терапевтических средств) точно в одно и то же время, а скорее означает, что фармацевтическую композицию, содержащую антигенсвязывающую молекулу, вводят субъекту последовательно и в течение временного интервала таким образом, чтобы молекулы могли действовать вместе с дополнительным(дополнительными) средством(средствами) терапии с обеспечением большей пользы, чем если бы их вводили иным способом.

Консервативные модификации последовательностей: Термин "консервативные модификации последовательностей" относится к аминокислотным модификациям, которые не оказывают значительного влияния на характеристики связывания BCMA-связывающей молекулы или ее компонента (например, ABD или Fc-участка) или не изменяют их. Такие консервативные модификации включают аминокислотные замены, добавления и делеции. Модификации можно вводить в BBM с помощью стандартных методик, таких как сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Консервативные аминокислотные замены представляют собой замены, при которых аминокислотный остаток заменяют на аминокислотный остаток, имеющий сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, были определены в уровне техники. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Таким образом, один или несколько аминокислотных остатков в BBM можно заменить другими аминокислотными остатками из того же семейства боковой цепи, и измененную BBM можно тестировать в отношении, например, связывания с молекулами-мишенями и/или эффективной гетеродимеризации и/или эффекторной функции.

Диателo: Используемый в данном документе термин "диателo" относится к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, как правило, образованным посредством спаривания цепей scFv. Каждый scFv содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с вариабельным доменом легкой цепи (VL) в той же полипептидной цепи (VH-VL, где VH расположен либо в N-концевом, либо в C-концевом направлении относительно VL). В отличие от типичного scFv, в котором VH и VL разделены линкером, который обеспечивает для VH и VL в одной и той же полипептидной цепи возможность спаривания и образования антигенсвязывающего

домена, диатела, как правило, содержат линкер, который является слишком коротким для обеспечения возможности спаривания между VH- и VL-доменами в одной и той же цепи, что вынуждает VH- и VL-домены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и образовывать два антигенсвязывающих сайта. Диатела описаны более подробно, например, в EP 404097; WO 93/11161 и Hollinger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448.

dsFv: Термин "dsFv" относится к Fv-фрагментам, стабилизированным посредством дисульфидных связей. VH и VL в dsFv соединены междоменной дисульфидной связью. Для получения таких молекул по одной аминокислоте в каждом из каркасных участков VH и VL подвергают мутации по типу замены на цистеин, который в свою очередь образует стабильную межцепочечную дисульфидную связь. Как правило, положение 44 в VH и положение 100 в VL подвергают мутации по типу замены на остатки цистеина. См. Brinkmann, 2010, Antibody Engineering 181-189, DOI:10.1007/978-3-642-01147-4_14. Термин dsFv охватывает как то, что известно как dsFv (молекула, в которой VH и VL соединены межцепочечной дисульфидной связью, но не линкерным пептидом), так и то, что известно как scdsFv (молекула, в которой VH и VL соединены линкером, а также межцепочечной дисульфидной связью).

Эпитоп: Эпитоп или антигенная детерминанта представляет собой часть антигена, распознаваемую антителом или другим антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе. Эпитоп может быть линейным или конформационным.

Эффекторная функция: Термин "эффекторная функция" относится к активности молекулы антитела, которая опосредована связыванием посредством домена антитела, отличного от антигенсвязывающего домена, и обычно опосредована связыванием эффекторных молекул. Эффекторная функция включает комплемент-опосредованную эффекторную функцию, которая опосредована, например, связыванием компонента C1 комплемента с антителом. Активация комплемента важна для опсонизации и лизиса клеточных патогенов. Активация комплемента также стимулирует воспалительный ответ и может также участвовать в аутоиммунной гиперчувствительности. Эффекторная функция также включает эффекторную функцию, опосредованную Fc-рецептором (FcR), которая может запускаться при связывании константного домена антитела с Fc-рецептором (FcR). При связывании антитела с Fc-рецепторами на клеточных поверхностях запускается ряд важных и разнообразных биологических реакций, в том числе поглощение и разрушение частиц, покрытых антителами, выведение иммунных комплексов, ADCC, ADCP, высвобождение медиаторов воспаления, перенос через плаценту и контроль образования иммуноглобулинов. Эффекторная функция антитела может быть изменена посредством изменения, например, усиления или снижения аффинности антитела к эффекторной молекуле, такой как Fc-рецептор или компонент комплемента. Аффинность связывания обычно будет варьироваться при модификации сайта связывания эффекторной молекулы, и в данном случае целесообразно определить местоположение сайта, представляющего интерес, и модифицировать по меньшей мере

часть данного сайта подходящим образом. Также предусматривается, что для изменения в сайте связывания эффекторной молекулы на антителе не является необходимым значительное изменение общей аффинности связывания, но можно изменять геометрию взаимодействия, делая эффекторный механизм неэффективным, как при непродуктивном связывании. Дополнительно предусматривается, что эффекторную функцию также можно изменять посредством модификации сайта, не участвующего непосредственно в связывании эффекторной молекулы, но иным образом участвующего в выполнении эффекторной функции.

Fab: Используемый в данном документе термин "Fab" или "Fab-участок" означает участок полипептида, который содержит VH-, CH1-, VL- и CL-домены иммуноглобулина. Эти термины могут относиться к данному участку в отдельности или к данному участку применительно к антигенсвязывающей молекуле.

Fab-домены образуются посредством ассоциации CH1-домена, присоединенного к VH-домену, с CL-доменом, присоединенным к VL-домену. VH-домен спарен с VL-доменом с образованием Fv-участка, и CH1-домен спарен с CL-доменом для дополнительной стабилизации связывающего модуля. Дисульфидная связь между двумя константными доменами может дополнительно стабилизировать Fab-домен.

Fab-участки можно получать посредством протеолитического расщепления молекул иммуноглобулинов (например, с применением ферментов, таких как папаин) или посредством рекомбинантной экспрессии. В молекулах нативных иммуноглобулинов Fab образуются посредством ассоциации двух разных полипептидных цепей (например, VH-CH1 в одной цепи ассоциирует с VL-CL в другой цепи). Как правило, Fab-участки экспрессируются рекомбинантно, как правило в двух полипептидных цепях, хотя в данном документе также рассматриваются одноцепочечные Fab.

Fc-участок: Используемый в данном документе термин "Fc-участок" или "Fc-цепь" означает полипептид, содержащий CH2-CH3-домены молекулы IgG, в некоторых случаях включая шарнирный участок. В системе нумерации EU в случае человеческого IgG1 CH2-CH3-домен состоит из аминокислот 231-447, а шарнирный участок состоит из аминокислот 216-230. Таким образом, определение "Fc-участок" включает как аминокислоты 231-447 (CH2-CH3), так и аминокислоты 216-447 (шарнирный участок-CH2-CH3), или их фрагменты. "Fc-фрагмент" в данном контексте может содержать меньше аминокислот с одного или обоих N- и C-концов, но все еще сохраняет способность к образованию димера с другим Fc-участком, что можно определить с использованием стандартных способов, как правило основанных на размере (например, хроматография в неденатурирующих условиях, эксклюзионная хроматография). Fc-участки человеческого IgG особенно применимы в настоящем изобретении и могут представлять собой Fc-участок из человеческого IgG1, IgG2 или IgG4.

Fc-домен: Термин "Fc-домен" относится к паре ассоциированных Fc-участков. Два Fc-участка димеризуются с образованием Fc-домена. Два Fc-участка в Fc-домене могут быть одинаковыми (такой Fc-домен упоминается в данном документе как "гомодимер Fc")

или могут отличаться друг от друга (такой Fc-домен упоминается в данном документе как "гетеродимер Fc").

Fv: Термин "Fv", "Fv-фрагмент" или "Fv-участок" относится к участку, который содержит VL- и VH-домены фрагмента антитела в тесной нековалентной ассоциации (димер VH-VL). Именно в этой конфигурации три CDR каждого вариабельного домена взаимодействуют для определения сайта связывания мишени. Зачастую шесть CDR придают антигенсвязывающей молекуле специфичность связывания мишени. Однако, в некоторых случаях даже один вариабельный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфичных в отношении мишени) может обладать способностью распознавать и связывать мишень. В молекуле нативного иммуноглобулина VH и VL из Fv находятся в отдельных полипептидных цепях, но могут быть сконструированы в виде одноцепочечного Fv (scFv). Термины также включают Fv, которые сконструированы посредством введения дисульфидных связей для обеспечения большей стабильности.

Ссылка на димер VH-VL в данном документе не предполагается как обозначающая какую-либо конкретную конфигурацию. Например, VH в scFv может быть N-концевым или C-концевым по отношению к VL (при этом VH и VL как правило соединены линкером, как обсуждается в данном документе).

Полуантитело: Термин "полуантитело" относится к молекуле, которая содержит по меньшей мере один ABD или одну цепь ABD и способна ассоциировать с другой молекулой, содержащей ABD или цепь ABD, посредством, например, дисульфидного мостика или молекулярных взаимодействий (например, взаимодействий типа "выступ в углубление" между гетеродимерами Fc). Полуантитело может состоять из одной полипептидной цепи или более чем одной полипептидной цепи (например, двух полипептидных цепей Fab). В варианте осуществления полуантитело содержит Fc-участок.

Примером полуантитела является молекула, содержащая тяжелую и легкую цепь антитела (например, антитела IgG). Другим примером полуантитела является молекула, содержащая первый полипептид, содержащий VL-домен и CL-домен, и второй полипептид, содержащий VH-домен, CH1-домен, шарнирный домен, CH2-домен и CH3-домен, где VL- и VH-домены образуют ABD. Еще одним примером полуантитела является полипептид, содержащий scFv-домен, CH2-домен и CH3-домен.

Полуантитело может содержать более одного ABD, например полуантитело, содержащее (в направлении от N-конца к C-концу) scFv-домен, CH2-домен, CH3-домен и другой scFv-домен.

Полуантитела могут также содержать цепь ABD, которая при ассоциации с другой цепью ABD в другом полуантителе образует полный ABD.

Таким образом, BBM может содержать одно, более типично два или даже более двух полуантител, и полуантитело может содержать один или несколько ABD или цепей ABD.

В некоторых BBM первое полуантитело будет ассоциировать, например,

гетеродимеризоваться, со вторым полуантителом. В других ВВМ первое полуантитело будет ковалентно связано со вторым полуантителом, например, посредством дисульфидных мостиков или химического сшивания. В еще одних ВВМ первое полуантитело будет ассоциировать со вторым полуантителом посредством как ковалентных присоединений, так и нековалентных взаимодействий, например, дисульфидных мостиков и взаимодействий типа "выступ в углубление".

Термин "полуантитело" предполагается только для описательных целей и не означает конкретную конфигурацию или способ получения. Описания полуантитела как "первого" полуантитела, "второго" полуантитела, "левого" полуантитела, "правого" полуантитела или т. п. приведены исключительно для удобства и описательных целей.

Углубление: Применительно к взаимодействию типа "выступ в углубление" "углубление" относится к по меньшей мере одной боковой цепи аминокислоты, которая углублена относительно области контакта первой Fc-цепи и, следовательно, может располагаться в компенсирующем "выступе" в соседней области контакта второй Fc-цепи, чтобы стабилизировать гетеродимер Fc и, таким образом, способствовать, например, образованию гетеродимера Fc вместо образования гомодимера Fc.

Клетка-хозяин или рекомбинантная клетка-хозяин: Термины "клетка-хозяин" или "рекомбинантная клетка-хозяин" относятся к клетке, которая была генетически сконструирована, например, посредством введения гетерологичной нуклеиновой кислоты. Следует понимать, что такие термины предполагаются как обозначающие не только конкретную рассматриваемую клетку, но и потомство такой клетки. Поскольку определенные модификации могут происходить в последующих поколениях либо из-за мутации, либо из-за влияний окружающей среды, такое потомство может в действительности не являться идентичным родительской клетке, но, тем не менее, оно все же включено в объем термина "клетка-хозяин", используемого в данном документе. Клетка-хозяин может нести гетерологичную нуклеиновую кислоту транзиентно, например, во внехромосомном гетерологичном векторе экспрессии, или стабильно, например, посредством интеграции гетерологичной нуклеиновой кислоты в геном клетки-хозяина. Для целей экспрессии антигенсвязывающей молекулы клетка-хозяин может относиться к линии клеток, происходящей от млекопитающих или обладающей характеристиками, сходными с характеристиками клеток млекопитающих, такой как клетки почки обезьяны (COS, например, COS-1, COS-7), HEK293, клетки почки новорожденного хомячка (BHK, например, BHK21), клетки яичника китайского хомячка (CHO), NSO, PerC6, BSC-1, клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека (например, Hep G2), SP2/0, HeLa, клетки почки быка Мадин-Дарби (MDBK), клетки миеломы и лимфомы или их производные и/или сконструированные варианты. Сконструированные варианты включают, например, производные с модифицированным профилем гликанов и/или производные, модифицированные по сайтам сайт-специфической интеграции.

Гуманизированный: Термин "гуманизированные" формы антител, отличных от человеческих антител (например, мышиных антител), относится к химерным антителам,

которые содержат минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина, отличного от человеческого иммуноглобулина. В большинстве случаев гуманизированные антитела представляют собой человеческие иммуноглобулины (реципиентное антитело), в которых остатки из гипервариабельного участка, полученного от реципиента, заменены остатками из гипервариабельного участка, полученного из вида, отличного от человека (донорное антитело), такого как мышь, крыса, кролик или примат, отличный от человека, обладающего необходимой специфичностью, аффинностью и способностью. В некоторых случаях остатки каркасного участка (FR) человеческого иммуноглобулина заменены соответствующими остатками, отличными от остатков человеческого иммуноглобулина. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не обнаруживаются в реципиентном антителе или в донорном антителе. Эти модификации осуществляют для дополнительного улучшения характеристик антитела. Как правило, гуманизированное антитело будет содержать по существу все из по меньшей мере одного и, как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или по существу все гипервариабельные петли соответствуют гипервариабельным петлям иммуноглобулина, отличного от человеческого иммуноглобулина, и все или по существу все FR представляют собой FR из последовательности lo человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело будет также необязательно содержать по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), как правило, человеческого иммуноглобулина. Гуманизированные антитела, как правило, менее иммуногенны в отношении людей по сравнению с негуманизированными антителами и, таким образом, обладают терапевтическими преимуществами в определенных ситуациях. Гуманизированные антитела можно получать с применением известных способов. См., например, Hwang et al., 2005, Methods 36:35; Queen et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:10029-10033; Jones et al., 1986, Nature 321:522-25, 1986; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-27; Verhoeyen et al.,1988, Science 239:1534-36; Orlandi et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833-3837; патенты США №№ 5,225,539; 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; и 6,180,370; и WO 90/07861. См. также следующие обзорные статьи и литературные источники, цитируемые в них: Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596; Vaswani and Hamilton, 1998, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115; Harris, 1995, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038; Hurle and Gross, 1994, Curr. Op. Biotech. 5:428-433.

Человеческое антитело: Используемый в данном документе термин "человеческое антитело" включает антитела, имеющие вариабельные участки, в которых как каркасные, так и CDR-участки получены из последовательностей, происходящих от человека. Кроме того, если антитело содержит константный участок, то константный участок также получен из таких человеческих последовательностей, например, человеческих последовательностей зародышевого типа, или мутантных вариантов человеческих последовательностей зародышевого типа, или антитела, содержащего консенсусные каркасные последовательности, полученные посредством анализа

человеческих каркасных последовательностей, например, как описано в Knappik et al., 2000, J Mol Biol 296, 57-86. Структуры и местоположения вариабельных доменов иммуноглобулинов, например, CDR, можно определять с применением широко известных схем нумерации, например, схемы нумерации по Kabat, схемы нумерации по Chothia или любой комбинации схем по Kabat и по Chothia (см., например, Lazikani et al., 1997, J. Mol. Bio. 273:927-948; Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883).

Человеческие антитела могут содержать аминокислотные остатки, которые не кодируются человеческими последовательностями (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза in vitro или посредством соматической мутации in vivo, или консервативную замену, которая способствует стабильности или изготовлению). Однако используемый в данном документе термин "человеческое антитело" не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из антитела зародышевого типа другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты на человеческие каркасные последовательности.

[00100] <u>В комбинации</u>: Как используется в данном документе, вводимый "в комбинации" означает, что два (или более) различных средства для лечения доставляют субъекту в период, когда субъект страдает нарушением, например, два или более средства для лечения доставляют после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам.

<u>[00101] Выступ</u>: Применительно к взаимодействию типа "выступ в углубление" "выступ" относится к по меньшей мере одной боковой цепи аминокислоты, которая выступает над областью контакта первой Fc-цепи и, следовательно, может располагаться в компенсирующем "углублении" в области контакта второй Fc-цепи, чтобы стабилизировать гетеродимер Fc и, таким образом, способствовать, например, образованию гетеродимера Fc вместо образования гомодимера Fc.

<u>Выступы и углубления (или выступы в углубления)</u>: Один механизм гетеродимеризации Fc обычно упоминается в данной области техники как "выступы и углубления" или "выступы в углубления". Эти термины относятся к аминокислотным мутациям, которые создают стерические влияния, способствующие образованию гетеродимеров Fc вместо гомодимеров Fc, как описано, например, в Ridgway et al., 1996, Protein Engineering 9(7):617; Atwell et al., 1997, J. Mol. Biol. 270:26; и патенте США № 8216805. Мутации типа "выступ в углубление" можно комбинировать с другими стратегиями для улучшения гетеродимеризации, например, как описано в разделе 7.4.1.6.

<u>Моноклональное антитело</u>: Используемый в данном документе термин "моноклональное антитело" относится к полипептидам, включая антитела, фрагменты антител, молекулы (включая BBM) и т. д., которые получены из одного и того же

генетического источника.

Моновалентный: Используемый в данном документе термин "моновалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле относится к антигенсвязывающей молекуле, которая содержит один антигенсвязывающий домен.

Полиспецифическая связывающая молекула: Термин "полиспецифическая связывающая молекула" или "MBM" относится к антигенсвязывающей молекуле, которая специфически связывается с по меньшей мере двумя антигенами и содержит два или более ABD. Каждый из ABD может независимо представлять собой фрагмент антитела (например, scFv, Fab, нанотело), лиганд или связывающее средство, полученное не из антитела (например, фибронектин, финомер, дарпин).

Мутация или модификация: Применительно к первичной аминокислотной последовательности полипептида термины "модификация" и "мутация" относятся к аминокислотной замене, вставке и/или делеции в полипептидной последовательности относительно эталонного полипептида. Кроме того, термин "модификация" дополнительно охватывает изменение аминокислотного остатка, например, посредством химической конъюгации (например, лекарственного средства или фрагмента полиэтиленгликоля) или посттрансляционной модификации (например, гликозилирования).

Нуклеиновая кислота: Термин "нуклеиновая кислота" используется в данном документе взаимозаменяемо с термином "полинуклеотид" и относится к дезоксирибонуклеотидам или рибонуклеотидам и их полимерам в однонитевой либо двухнитевой форме. Термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки или связи в остове, которые являются синтетическими, встречающимися в природе и не встречающимися в природе, которые обладают свойствами связывания, сходными со свойствами эталонной нуклеиновой кислоты, и которые метаболизируются подобно эталонным нуклеотидам. Примеры таких аналогов включают без ограничения фосфотиоаты, фосфорамидаты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2-O-метилрибонуклеотиды и пептидные нуклеиновые кислоты (PNA).

Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также в неявной форме охватывает ее варианты с консервативными модификациями (например, с заменами вырожденными кодонами) и комплементарные последовательности, а также последовательность, указанную явным образом. В частности, как подробно описано ниже, замены вырожденными кодонами можно осуществлять за счет получения последовательностей, в которых третье положение одного или нескольких выбранных (или всех) кодонов заменено на любой из канонических нуклеозидов и/или остатков дезоксиинозина (Batzer et al., (1991) Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka et al., (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608; и Rossolini et al., (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98).

Функционально связанный: Термин "функционально связанный" относится к функциональной связи между двумя или более доменами пептидов или полипептидов или

сегментами нуклеиновой кислоты (например, ДНК). Применительно к слитому белку или другому полипептиду термин "функционально связанный" означает, что два или более аминокислотных сегмента связаны таким образом, что образуют функциональный полипептид. Например, применительно к антигенсвязывающей молекуле отдельные ABM (или цепи ABM) могут быть функционально связаны посредством последовательностей пептидных линкеров. Применительно к нуклеиновой кислоте, кодирующей слитый белок, такой как полипептидная цепь антигенсвязывающей молекулы, "функционально связанный" означает, что две нуклеиновые кислоты соединены таким образом, что аминокислотные последовательности, кодируемые двумя нуклеиновыми кислотами, остаются в одной рамке считывания. Применительно к регуляции транскрипции термин относится к функциональной связи последовательности, регулирующей транскрипцию, с транскрибируемой последовательностью. Например, промоторная или энхансерная последовательность функционально связана с кодирующей последовательностью, если она стимулирует или модулирует транскрипцию кодирующей последовательности в подходящей клетке-хозяине или другой системе экспрессии.

Полипептид и белок: Термины "полипептид" и "белок" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков. Данные термины охватывают полимеры из аминокислот, в которых один или несколько аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также полимеры из встречающихся в природе аминокислот и полимер из не встречающихся в природе аминокислот. Кроме того, данные термины охватывают полимеры из аминокислот, которые дериватизируются, например, посредством синтетической дериватизации одной или нескольких боковых цепей или концов, подвергаются гликозилированию, пегилированию, круговой перестановке, циклизации, связыванию с другими молекулами посредством линкеров, слиянию с белками или доменами белков и добавлению пептидных меток или маркеров.

Распознавать: Используемый в данном документе термин "распознавать" относится к ABD, который находит свой эпитоп и взаимодействует (например, связывается) с ним.

Идентичность последовательностей: Идентичность последовательностей двух подобных последовательностей (например, вариабельных доменов антитела) можно измерить с помощью таких алгоритмов, как алгоритм в Smith, TF. & Waterman, M.S. (1981) "Comparison Of Biosequences," Adv. Appl. Math. 2:482 [алгоритм поиска локальной гомологии]; Needleman, S.B. & Wunsch, CD. (1970) "A General Method Applicable To The Search For Similarities In The Amino Acid Sequence Of Two Proteins," J. Mol. Biol.48:443 [алгоритм выравнивания участков гомологии], Pearson, W.R. & Lipman, D.J. (1988) "Improved Tools For Biological Sequence Comparison," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85:2444 [способ поиска сходства]; или Altschul, S.F. et al, (1990) "Basic Local Alignment Search Tool," J. Mol. Biol. 215:403-10, алгоритм "BLAST", см. blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi. При

использовании любого из вышеупомянутых алгоритмов используются параметры по умолчанию (для длины окна, штрафа за гэп и т. д.). В одном варианте осуществления идентичность последовательностей определяется с использованием алгоритма BLAST с использованием параметров по умолчанию.

Идентичность необязательно определяется по участку, длина которого составляет по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов (или, в случае пептида или полипептида, по меньшей мере приблизительно 10 аминокислот), или в некоторых случаях по участку, длина которого составляет от 100 до 500 или 1000 или больше нуклеотидов (или 20, 50, 200 или больше аминокислот). В некоторых вариантах осуществления идентичность определяется по определенному домену, например VH или VL антитела. Если не указано иное, идентичность двух последовательностей определяется по всей длине более короткой из двух последовательностей.

Одноцепочечный Fab или scFab: Термины "одноцепочечный Fab" и "scFab" означают полипептид, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи антитела (VH), константный домен 1 антитела (CH1), вариабельный домен легкой цепи антитела (VL), константный домен легкой цепи антитела (CL) и линкер, так что VH и VL ассоциированы друг с другом, и CH1 и CL ассоциированы друг с другом. В некоторых вариантах осуществления домены антитела и линкер расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к C-концу: a) VH-CH1-линкер-VL-CL, b) VL-CL-линкер-VH-CH1, c) VH-CL-линкер-VL-CH1 или d) VL-CH1-линкер-VH-CL. Линкер может представлять собой полипептид из по меньшей мере 30 аминокислот, например, от 32 до 50 аминокислот. Одноцепочечные Fab стабилизированы посредством природной дисульфидной связи между CL-доменом и CH1-доменом.

Одновременная или параллельная доставка: В некоторых вариантах осуществления доставка одного средства для лечения все еще осуществляется, когда начинается доставка второго, поэтому с точки зрения введения имеет место перекрывание. Это иногда упоминается в данном документе как "одновременная" или "параллельная" доставка. В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе средство для лечения является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго средства для лечения, или второе средство для лечения обеспечивает снижение интенсивности симптомов в большей степени, чем наблюдалось бы при введении второго средства для лечения в отсутствие первого средства для лечения, или аналогичная ситуация наблюдается с первым средством для лечения. В некоторых вариантах осуществления доставка является такой, при которой снижение интенсивности симптома или другого параметра, связанного с нарушением, является более значительным, чем наблюдалось бы при доставке одного средства для лечения в отсутствие другого. Эффект двух средств для лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или превышающим аддитивный. Доставка может быть такой, что эффект от первого доставленного средства для лечения все еще поддается выявлению при

доставке второго.

Одноцепочечный Fv или scFv: Под "одноцепочечным Fv" или "scFv" в данном документе подразумевается вариабельный домен тяжелой цепи, ковалентно присоединенный к вариабельному домену легкой цепи, обычно с использованием линкера для ABD, как обсуждается в данном документе, с образованием scFv или scFv-домена. scFv-домен может иметь любую ориентацию от N- к C-концу (VH-линкер-VL или VL-линкер-VH). Для обзора scFv см. Plückthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (1994) Springer-Verlag, New York, pp. 269-315.

Специфически (или избирательно) связывается: Термин "специфически (или избирательно) связывается" с антигеном или эпитопом относится к реакции связывания, которая определяет наличие когнатного антигена или эпитопа в гетерогенной совокупности белков и других биологических материалов. Антигенсвязывающая молекула или ABD по настоящему изобретению как правило характеризуется константой скорости диссоциации (KD) (koff/kon), составляющей менее 5×10^{-2} M, менее 10^{-2} M, менее 5×10^{-3} M, менее 10^{-3} M, менее 5×10^{-4} M, менее 10^{-4} M, менее 5×10^{-5} M, менее 10^{-5} M, менее 5×10^{-6} M, менее 10^{-6} M, менее 5×10^{-7} M, менее 10^{-7} M, менее 5×10^{-8} M, менее 10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M или менее 10^{-9} M, и связывается с антигеном-мишенью с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза больше (а более типично по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз или по меньшей мере в 100 раз больше) его аффинности связывания с неспецифическим антигеном (например, HSA). Аффинность связывания можно измерить с помощью анализа Biacore, SPR или BLI.

Термин "специфически связывает" не исключает межвидовую перекрестную реактивность. Например, антигенсвязывающий модуль (например, антигенсвязывающий фрагмент антитела), который "специфически связывается" с антигеном из одного вида, также способен "специфически связываться" с этим антигеном из одного или нескольких других видов. Таким образом, такая межвидовая перекрестная реактивность сама по себе не изменяет классификацию антигенсвязывающего модуля как "специфичного" связывающего средства. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с антигеном человека, обладает межвидовой перекрестной реактивностью с одним или несколькими видами млекопитающих, отличных от человека, например видами приматов (включая без ограничения один или несколько из Macaca fascicularis, Macaca mulatta и Macaca nemestrina) или видами грызунов, например, Mus musculus. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не обладает межвидовой перекрестной реактивностью.

Субъект: Термин "субъект" включает человека и животных, отличных от человека. Животные, отличные от человека, включают всех позвоночных, например, млекопитающих и животных, отличных от млекопитающих, такие как приматы, отличные от человека, овца, собака, корова, куры, амфибии и рептилии. За исключением случаев, когда это отмечено, термины "пациент" или "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

Тандем VH-доменов: Используемый в данном документе термин "тандем VH-доменов (или VH)" относится к цепочке VH-доменов, состоящей из множества идентичных VH-доменов антитела. У каждого из VH-доменов, за исключением последнего на конце тандема, C-конец соединен с N-концом другого VH-домена с помощью или без помощи линкера. Тандем содержит по меньшей мере 2 VH-домена, и в некоторых вариантах осуществления ВВМ содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 VH-доменов. Тандем VH можно получать посредством соединения нуклеиновых кислот, кодирующих каждый VH-домен, в необходимом порядке с применением рекомбинантных способов с помощью или без помощи линкера (например, описанных в разделе 7.4.3), что позволяет получать их в виде одной полипептидной цепи. N-конец первого VH-домена в тандеме определяется как N-конец тандема, тогда как C-конец последнего VH-домена в тандеме определяется как C-конец тандема.

Тандем VL-доменов: Используемый в данном документе термин "тандем VL-доменов (или VL)" относится к цепочке VL-доменов, состоящей из множества идентичных VL-доменов антитела. У каждого из VL-доменов, за исключением последнего на конце тандема, C-конец соединен с N-концом другого VL с помощью или без помощи линкера. Тандем содержит по меньшей мере 2 VL-домена, и в некоторых вариантах осуществления ВВМ содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 VL-доменов. Тандем VL можно получать посредством соединения нуклеиновых кислот, кодирующих каждый VL-домен, в необходимом порядке с применением рекомбинантных способов с помощью или без помощи линкера (например, описанных в разделе 7.4.3), что позволяет получать их в виде одной полипептидной цепи. N-конец первого VL-домена в тандеме определяется как N-конец тандема, тогда как C-конец последнего VL-домена в тандеме определяется как C-конец тандема.

Антиген-мишень: Используемый в данном документе термин "антиген-мишень" означает молекулу, которая нековалентно, обратимо и специфически связывается антигенсвязывающим доменом.

Тетравалентный: Используемый в данном документе термин "тетравалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле (например, ВВМ) относится к антигенсвязывающей молекуле, которая содержит четыре ABD. Антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению, которые представляют собой ВВМ, являются биспецифическими и специфически связываются с BCMA и вторым антигеном, например компонентом комплекса TCR. В определенных вариантах осуществления тетравалентные ВВМ обычно содержат два ABD, каждый из которых специфически связывается с BCMA, и два ABD, каждый из которых специфически связывается со вторым антигеном, например компонентом комплекса TCR, хотя предполагаются другие конфигурации, где три ABD специфически связываются с одним антигеном (например, BCMA), и один ABD специфически связывается с другим антигеном (например, компонентом комплекса TCR). Примеры тетравалентных конфигураций схематически показаны на фиг. 1AA-1AG.

Терапевтически эффективное количество: "Терапевтически эффективное

количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата.

Лечить, лечение, осуществление лечения: Применяемые в данном документе термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" относятся к снижению или ослаблению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности пролиферативного нарушения или ослаблению одного или нескольких симптомов (например, одного или нескольких различимых симптомов) пролиферативного нарушения в результате введения одной или нескольких антигенсвязывающих молекул. В некоторых вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" относятся к ослаблению по меньшей мере одного поддающегося измерению физического параметра пролиферативного нарушения, такого как рост опухоли, необязательно различимого для пациента. В других вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" относятся к подавлению прогрессирования пролиферативного нарушения либо физически, например, посредством стабилизации различимого симптома, физиологически, например, посредством стабилизации физического параметра, либо и тем, и другим способом. В других вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" относятся к снижению или стабилизации размера опухоли или количества раковых клеток.

Опухоль: Термин "опухоль" используется в данном документе взаимозаменяемо с термином "рак", например, оба термина охватывают солидные опухоли и опухоли жидких тканей, например, диффузные или циркулирующие. Используемый в данном документе термин "рак" или "опухоль" включает предзлокачественные, а также злокачественные виды рака и опухоли.

Тривалентный: Используемый в данном документе термин "тривалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле (например, BBM) относится к антигенсвязывающей молекуле, которая содержит три ABD. Антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению, которые представляют собой BBM, являются биспецифическими и специфически связываются с BCMA и вторым антигеном, например компонентом комплекса TCR. Соответственно, тривалентные BBM содержат два ABD, которые связываются с одним антигеном (например, BCMA), и один ABD, который связывается с другим антигеном (например, компонентом комплекса TCR). Примеры тривалентных конфигураций схематически показаны на фиг. 1G-1Z.

Вариабельный участок: Используемый в данном документе термин "вариабельный участок" или "вариабельный домен" означает участок иммуноглобулина, который содержит один или несколько доменов Ig, по существу кодируемых любым из генов Vκ, Vλ и/или VH, которые составляют генетические локусы каппа, лямбда и тяжелой цепи иммуноглобулина соответственно, и содержит CDR, которые придают специфичность к антигену. "Вариабельный домен тяжелой цепи" способен спариваться с "вариабельным доменом легкой цепи" с образованием антигенсвязывающего домена ("ABD"). Кроме того, каждый вариабельный домен содержит три гипервариабельных

участка ("участка, определяющих комплементарность", "CDR") (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 в случае вариабельного домена тяжелой цепи и CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 в случае вариабельного домена легкой цепи) и четыре каркасных (FR) участка, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

Вектор: Термин "вектор" предназначен для обозначения молекулы полинуклеотида, способной транспортировать другой полинуклеотид, с которым она была связана. Одним типом вектора является "плазмида", которая относится к кольцевой двухнитевой петле ДНК, в которую посредством лигирования могут быть встроены дополнительные сегменты ДНК. Другим типом вектора является вирусный вектор, где дополнительные сегменты ДНК могут быть встроены в вирусный геном посредством лигирования. Определенные векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую их вводят (например, бактериальные векторы, содержащие бактериальную точку начала репликации, и эписомные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомные векторы млекопитающих) могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина после введения в клетку-хозяина и благодаря этому реплицируются вместе с геномом хозяина. Более того, определенные векторы способны регулировать экспрессию генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в данном документе "рекомбинантными векторами экспрессии" (или просто "векторами экспрессии"). В целом, векторы экспрессии, применимые в методиках рекомбинантной ДНК, часто представлены в форме плазмид. В настоящем описании "плазмида" и "вектор" могут использоваться взаимозаменяемо, поскольку плазмида является наиболее широко используемой формой вектора. Тем не менее, предполагается, что настоящее изобретение включает такие другие формы векторов экспрессии, как вирусные векторы (например, на основе ретровирусов, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов, дефектных по репликации), которые выполняют эквивалентные функции.

VH: Термин "VH" относится к вариабельному участку тяжелой цепи иммуноглобулина антитела, в том числе тяжелой цепи Fv, scFv, dsFv или Fab.

VL: Термин "VL" относится к вариабельному участку легкой цепи иммуноглобулина, в том числе легкой цепи Fv, scFv, dsFv или Fab.

VH-VL или пара VH-VL: Что касается пары VH-VL, независимо от того, находятся ли они на одной и той же полипептидной цепи или на разных полипептидных цепях, термины "VH-VL" и "пара VH-VL" используются для удобства и не предполагаются как обозначающие какую-либо конкретную ориентацию, если в контексте не указано иное. Таким образом, scFv, содержащий "VH-VL" или "пару VH-VL", может содержать VH- и VL-домены в любой ориентации, например, VH, расположенный в N-концевом направлении относительно VL, или VL, расположенный в N-концевом направлении относительно VH.

7.2. BCMA-связывающие молекулы

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие

молекулы, включая моноспецифические и полиспецифические молекулы, которые связываются с BCMA человека. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула представляет собой моноспецифическую связывающую молекулу. Например, моноспецифическая связывающая молекула может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 или однодоменное антитело (SDAB). В других вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула представляет собой полиспецифическую (например, биспецифическую) BCMA-связывающую молекулу (например, биспецифическое антитело).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы представляют собой химерные или гуманизированные моноклональные антитела. Химерные и/или гуманизированные антитела могут быть сконструированы для минимизации иммунного ответа пациента-человека на антитела, продуцируемые отличными от человека субъектами, или полученные в результате экспрессии генов, кодирующих антитела, отличные от человеческих антител. Химерные антитела содержат вариабельный участок антитела отличного от человека животного и константный участок человеческого антитела. Такие антитела сохраняют специфичность связывания эпитопа исходного моноклонального антитела, но могут быть менее иммуногенными при введении людям и, следовательно, с большей вероятностью будут переноситься пациентом. Например, один или все (например, один, два или три) из вариабельных участков легкой(легких) цепи(цепей) и/или один или все (например, один, два или три) из вариабельных участков тяжелой(тяжелых) цепи(цепей) мышиного антитела (например, мышиного моноклонального антитела) могут быть присоединены к человеческому константному участку, такому как без ограничения константный участок человеческого IgG1. Химерные моноклональные антитела можно получать с помощью известных методик рекомбинантной ДНК. Например, ген, кодирующий константный участок молекулы антитела, отличного от человеческого, может быть заменен геном, кодирующим человеческий константный участок (см. Robinson et al., публикация патента согласно PCT PCT/US86/02269; Akira, et al., европейская патентная заявка 184187; или Taniguchi, M., европейская патентная заявка 171496). Кроме того, другие подходящие методики, которые можно использовать для получения химерных антител, описаны, например, в патентах США № 4816567; 4,978,775; 4975369; и 4816397.

Химерные или гуманизированные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению можно получать на основе последовательности мышиного моноклонального антитела. ДНК, кодирующую тяжелую и легкую цепи иммуноглобулинов, можно получать из представляющей интерес мышиной гибридомы и конструировать таким образом, чтобы она содержала отличные от мышиных последовательности иммуноглобулинов (например, человеческие), с применением стандартных методик молекулярной биологии. Например, для создания химерного антитела мышиные вариабельные участки можно связать с человеческими константными

участками с применением известных способов (см., например, патент США № 4816567 за авторством Cabilly et al.). Для создания гуманизированного антитела мышиные CDR-участки можно вставить в человеческий каркасный участок с применением известных способов. См., например, патент США № 5225539 за авторством Winter и патенты США № 5530101; 5585089; 5693762 и 6180370 за авторством Queen et al.

Гуманизированное антитело можно получить с помощью различных известных методик, в том числе без ограничения с помощью прививки CDR (см., например, европейский патент № EP 239400; международную публикацию № WO 91/09967 и патенты США №№ 5225539, 5530101 и 5585089), венирования или изменения поверхности (см., например, европейские патенты №№ EP 592106 и EP 519596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814 и Roguska et al., 1994, PNAS, 91:969-973), перетасовки цепей (см., например, патент США № 5565332), и методик, раскрытых, например, в публикации заявки на патент США № US2005/0042664, публикации заявки на патент США № US2005/0048617, патенте США № № 6407213, патенте США № 5766886, международной публикации № WO 9317105, Tan et al., J. Immunol., 169:1119-25 (2002), Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60 (2000), Morea et al., Methods, 20(3):267-79 (2000), Baca et al., J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997), Roguska et al., Protein Eng., 9(10):895-904 (1996), Couto et al., Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto et al., Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995), Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994) и Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994). Часто каркасные остатки в каркасных участках будут заменены соответствующим остатком из CDR донорного антитела для изменения, например, улучшения связывания антигена. Эти каркасные замены, например консервативные замены, идентифицируют с помощью хорошо известных способов, например, посредством моделирования взаимодействий CDR и каркасных остатков с идентификацией каркасных остатков, важных для связывания антигена, и сравнения последовательностей с идентификацией необычных каркасных остатков в конкретных положениях. (См., например, Queen et al., патент США № 5585089; и Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323).

Как предусмотрено в данном документе, гуманизированные антитела или фрагменты антител могут содержать один или несколько CDR из молекул иммуноглобулина, отличных от человеческих, и каркасные участки, где аминокислотные остатки, составляющие каркас, получены полностью или по большей части из человеческих иммуноглобулинов зародышевого типа. Множество методик гуманизации антител или фрагментов антител хорошо известны, и их, по существу, можно осуществлять в соответствии со способом Winter и коллег (Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)) посредством замены CDR или последовательностей CDR грызунов на соответствующие последовательности человеческого антитела, т. е. посредством прививки CDR (EP 239400; PCT-публикация № WO 91/09967 и патенты США №№ 4816567; 6331415; 5225539; 5530101; 5585089; 6548640). В таких гуманизированных

антителах и фрагментах антител значительно меньшая часть, чем интактный человеческий вариабельный домен, была заменена соответствующей последовательностью из вида, отличного от человека. Гуманизированные антитела часто представляют собой человеческие антитела, в которых некоторые остатки CDR и, возможно, некоторые каркасные (FR) остатки заменены на остатки из аналогичных сайтов в антителах грызунов. Гуманизация антител и фрагментов антител также может быть достигнута посредством венирования или изменения поверхности (EP 592106; EP 519596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28 (4/5):489-498; Studnicka et al., Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994) и Roguska et al., PNAS, 91:969-973 (1994)) или перетасовки цепей (патент США № 5565332).

Выбор человеческих вариабельных доменов как легкой, так и тяжелой цепей для использования при создании гуманизированных антител необходим для снижения антигенности. В соответствии с так называемым способом "наилучшего соответствия" последовательность вариабельного домена антитела грызуна подвергают скринингу по всей библиотеке известных последовательностей человеческих вариабельных доменов. Человеческую последовательность, которая является наиболее близкой к последовательности грызуна, затем принимают в качестве человеческого каркасного участка (FR) для гуманизированного антитела (Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987)). В другом способе применяют конкретный каркасный участок, полученный из консенсусной последовательности всех человеческих антител из определенной подгруппы легких или тяжелых цепей. Один и тот же каркасный участок можно использовать для нескольких различных гуманизированных антител (см., например, Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997); Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993). В некоторых вариантах осуществления каркасный участок, например, все четыре каркасных участка вариабельного участка тяжелой цепи, получены из последовательности VH4_4-59 зародышевого типа. В одном варианте осуществления каркасный участок может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, например замен, например консервативных замен, например, аминокислоты в соответствующей мышиной последовательности. В одном варианте осуществления каркасный участок, например, все четыре каркасных участка вариабельного участка легкой цепи, получены из последовательности VK3_1.25 зародышевого типа. В одном варианте осуществления каркасный участок может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, например замен, например консервативных замен, например аминокислоты в соответствующей мышиной последовательности.

В определенных вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат вариабельный участок тяжелой цепи из конкретного гена, кодирующего тяжелую цепь иммуноглобулина зародышевого типа, и/или вариабельный участок легкой цепи из конкретного гена, кодирующего легкую цепь иммуноглобулина зародышевого типа. Например, такие антитела могут содержать человеческое антитело, содержащее

вариабельные участки тяжелой или легкой цепи, которые являются "продуктом" или "получены из" конкретной последовательности зародышевого типа, или состоять из него. Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "получено из" человеческой последовательности иммуноглобулина зародышевого типа, может быть идентифицировано как таковое посредством сравнения аминокислотной последовательности человеческого антитела с аминокислотными последовательностями человеческих иммуноглобулинов зародышевого типа и выбора человеческой последовательности иммуноглобулина зародышевого типа, которая является наиболее близкой по последовательности (т. е. имеет наибольший % идентичности) к последовательности человеческого антитела (с использованием описанных в данном документе способов). Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "получено из" конкретной человеческой последовательности иммуноглобулина зародышевого типа, может содержать аминокислотные различия по сравнению с последовательностью зародышевой линии, возникшие вследствие, например, естественных соматических мутаций или преднамеренного введения сайт-направленной мутации. Однако аминокислотная последовательность гуманизированного антитела обычно на по меньшей мере 90% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа человека, и содержит аминокислотные остатки, по которым идентифицируют антитело как полученное из человеческих последовательностей при сравнении с аминокислотными последовательностями иммуноглобулинов зародышевого типа других видов (например, мышиными последовательностями зародышевого типа). В определенных случаях аминокислотная последовательность гуманизированного антитела может быть на по меньшей мере 95, 96, 97, 98 или 99%, или даже на по меньшей мере 96%, 97%, 98% или 99% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа. Как правило, гуманизированное антитело, полученное из конкретной человеческой последовательности зародышевого типа, будет демонстрировать не более 10-20 аминокислотных различий по сравнению с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа человека (перед введением в нее каких-либо асимметричных вариантов, вариантов с измененной pI и вариантов с устранением связывания с Fcγ-рецепторами; то есть, количество вариантов перед введением вариантов по настоящему изобретению, как правило, является низким). В определенных случаях гуманизированное антитело может демонстрировать не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотного различия по сравнению с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа (снова, перед введением в нее каких-либо асимметричных вариантов, вариантов с измененной pI и вариантов с устранением связывания с Fcγ-рецепторами; то есть, количество вариантов перед введением вариантов по настоящему изобретению, как правило, является низким).

В одном варианте осуществления исходное антитело было созревшим в отношении

аффинности. Способы на основе структуры можно использовать для гуманизации и созревания аффинности, например, как описано в USSN 11/004590. Способы на основе отбора можно использовать для гуманизации и/или созревания аффинности вариабельных участков антител, включая без ограничения способы, описанные в Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759. Другие способы гуманизации могут включать прививку только части CDR, включая без ограничения способы, описанные в USSN 09/810510; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит ABD, который представляет собой Fab. Fab-домены можно получать посредством протеолитического расщепления молекул иммуноглобулинов с применением ферментов, таких как папаин, или посредством рекомбинантной экспрессии. Fab-домены, как правило, содержат CH1-домен, присоединенный к VH-домену, который образует пару с CL-доменом, присоединенным к VL-домену. В иммуноглобулине дикого типа VH-домен спарен с VL-доменом с образованием Fv-участка, и CH1-домен спарен с CL-доменом для дополнительной стабилизации связывающего модуля. Дисульфидная связь между двумя константными доменами может дополнительно стабилизировать Fab-домен.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит ABD, который представляет собой scFab. В одном варианте осуществления домены антитела и линкер в scFab-фрагменте расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к C-концу: a) VH-CH1-линкер-VL-CL или b) VL-CL-линкер-VH-CH1. В некоторых случаях используют VL-CL-линкер-VH-CH1.

В другом варианте осуществления домены антитела и линкер в scFab-фрагменте расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к C-концу: a) VH-CL-линкер-VL-CH1 или b) VL-CH1-линкер-VH-CL.

В scFab-фрагменте в дополнение к природной дисульфидной связи между CL-доменом и CH1-доменом вариабельный домен тяжелой цепи (VH) антитела и вариабельный домен легкой цепи (VL) антитела также необязательно стабилизированы дисульфидными связями посредством введения дисульфидной связи между следующими положениями: i) положением 44 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи, ii) положением 105 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 43 вариабельного домена легкой цепи или iii) положением 101 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat).

Такую дополнительную стабилизацию scFab-фрагментов дисульфидными связями осуществляют посредством введения дисульфидной связи между вариабельными доменами VH и VL одноцепочечных Fab-фрагментов. Методики введения неприродных дисульфидных мостиков для стабилизации одноцепочечного Fv описаны, например, в WO

94/029350, Rajagopal et al., 1997, Prot. Engin. 10:1453-59; Kobayashi et al., 1998, Nuclear Medicine & Biology, 25:387-393; и Schmidt, et al., 1999, Oncogene 18:1711-1721. В одном варианте осуществления необязательная дисульфидная связь между вариабельными доменами scFab-фрагментов находится между положением 44 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи. В одном варианте осуществления необязательная дисульфидная связь между вариабельными доменами scFab-фрагментов находится между положением 105 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 43 вариабельного домена легкой цепи (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит ABD, который представляет собой scFv. Фрагменты антител, представляющие собой одноцепочечные Fv, содержат VH- и VL-домены антитела в одной полипептидной цепи, способны экспрессироваться в виде одноцепочечного полипептида и сохраняют специфичность интактного антитела, из которого они получены. Обычно полипептид scFv дополнительно содержит полипептидный линкер между VH- и VL-доменами, который позволяет scFv образовывать необходимую структуру для связывания мишени. Примерами линкеров, подходящих для соединения VH- и VL-цепей scFv, являются линкеры для ABD, идентифицированные в разделе 7.4.3, например, любой из линкеров, обозначенных от L1 до L58.

Если не указано иное, то scFv, как используется в данном документе, может содержать вариабельные VL- и VH-участки в любом порядке, например, по отношению к N-концу и C-концу полипептида scFv может содержать VL-линкер-VH или может содержать VH-линкер-VL.

Для получения кодирующей scFv нуклеиновой кислоты фрагменты ДНК, кодирующие VH и VL, функционально связывают с другим фрагментом, кодирующим линкер, например, кодирующим любой из линкеров, описанных в разделе 7.4.3 (например, аминокислотная последовательность (Gly4˜Ser)3 (SEQ ID NO:1)), таким образом, чтобы последовательности VH и VL можно было экспрессировать в виде непрерывного одноцепочечного белка с VL- и VH-участками, соединенными гибким линкером (см., например, Bird et al., 1988, Science 242:423-426; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554).

BCMA-связывающие молекулы также могут содержать ABD, который представляет собой Fv, dsFv, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых (также называемый нанотелом).

BCMA-связывающие молекулы могут содержать однодоменное антитело, состоящее из одного VH- или VL-домена, который проявляет достаточную аффинность к BCMA. В одном варианте осуществления однодоменное антитело представляет собой VHH-домен верблюдовых (см., например, Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38; WO 94/04678).

В таблицах с 1A-1 по 1P (в совокупности называемых "таблица 1") перечислены

последовательности иллюстративных BCMA-связывающих последовательностей, которые могут быть включены в BCMA-связывающие молекулы.

ТАБЛИЦА 1A-1

Консенсусные последовательности CDR легкой цепи семейства AB1/AB2

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
C1 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Kabat)	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSXPLT (X=S или T)	7
C2 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Kabat)	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYX$_1$×$_2$PX$_3$T (X_1=S, G, D, Y или A; X_2=S, T или A; X_3=P или L)	8
C3 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Chothia)	SQSISSY	3	AAS	6	SYSXPL (X=S или T)	9
C4 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Chothia)	SQSISSY	3	AAS	6	SYX$_1$×$_2$PX$_3$ (X_1=S, G, D, Y или A; X_2=S, T или A; X_3=P или L)	10
C5 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по IMGT)	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSXPLT (X=S или T)	7

C6 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по IMGT)	QSISSY	4	AAS	6	QQSYX$_1$×$_2$PX$_3$T (X_1=S, G, D, Y или A; X_2=S, T или A; X_3=P или L)	8
C7 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Kabat+Chothia)	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSXPLT (X=S или T)	7
C8 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Kabat+Chothia)	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYX$_1$×$_2$PX$_3$T (X_1=S, G, D, Y или A; X_2=S, T или A; X_3=P или L)	8
C9 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Kabat+IMGT)	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSXPLT (X=S или T)	7
C10 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Kabat+IMGT)	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYX$_1$×$_2$PX$_3$T (X_1=S, G, D, Y или A; X_2=S, T или A; X_3=P или L)	8

C11 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Chothia+IMGT)	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSXPLT (X=S или T)	7
C12 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Chothia+IMGT)	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYX$_1$×$_2$PX$_3$T (X_1=S, G, D, Y или A; X_2=S, T или A; X_3=P или L)	8

ТАБЛИЦА 1A-2

Консенсусные последовательности CDR тяжелой цепи семейства AB1/AB2

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
C1 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Kabat)	SYAMS	11	AISX$_1$SGGX$_2$X$_3$X$_4$Y ADSVKG (X_1=G или E; X_2=S или R; X_3=T или A; X_4=Y или A)	15	REWWYDDWYL DY	24
C2 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Kabat)	SYAMS	11	AISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$ YADSVKG (X_1=G, E или A; X_2=S, A, H или E; X_3=G, D, E, H, R или A; X_4=S, R, V, T, Y; X_5 = T, A, E, H или R; X_6=Y, A или S)	16	REWWYDDWYL DY	24

C3 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Chothia)	GFTFSSY	12	SX_1SGGX_2 (X_1=G или E; X_2=S или R)	17	REWWYDDWYLDY	24
C4 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Chothia)	GFTFSSY	12	$SX_1X_2GX_3X_4$ (X_1=G, E или A; X_2=S, A, H или E; X_3=G, D, E, H, R или A; X_4=S, R, V, T, Y)	18	REWWYDDWYLDY	24
C5 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по IMGT)	GFTFSSYA	13	$ISX_1SGGX_2X_3$ (X_1=G или E; X_2=S или R; X_3=T или A)	19	ARREWWYDDWYLDY	25
C6 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по IMGT)	GFTFSSYA	13	$ISX_1X_2GX_3X_4X_5$ (X_1=G, E или A; X_2=S, A, H или E; X_3=G, D, E, H, R или A; X_4=S, R, V, T, Y; X_5 = T, A, E, H или R)	20	ARREWWYDDWYLDY	25
C7 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Kabat+Chothia)	GFTFSSYAMS	14	$AISX_1SGGX_2X_3X_4YADSVKG$ (X_1=G или E; X_2=S или R; X_3=T или A; X_4=Y или A)	15	REWWYDDWYLDY	24

C8 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Kabat+Chothia)	GFTFSSYAMS	14	AISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$YADSVKG (X_1=G, E или A; X_2=S, A, H или E; X_3=G, D, E, H, R или A; X_4=S, R, V, T, Y; X_5 = T, A, E, H или R; X_6=Y, A или S)	16	REWWYDDWYLDY	24
C9 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Kabat+IMGT)	GFTFSSYAMS	14	AISX$_1$SGGX$_2$X$_3$X$_4$YADSVKG (X_1=G или E; X_2=S или R; X_3=T или A; X_4=Y или A)	15	ARREWWYDDWYLDY	25
C10 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Kabat+IMGT)	GFTFSSYAMS	14	AISX$_1$X$_2$GX$_3$X$_4$X$_5$X$_6$YADSVKG (X_1=G, E или A; X_2=S, A, H или E; X_3=G, D, E, H, R или A; X_4=S, R, V, T, Y; X_5 = T, A, E, H или R; X_6=Y, A или S)	21	ARREWWYDDWYLDY	25
C11 (консенсусная последовательность AB1/AB2 - по Chothia+IMGT)	GFTFSSYA	13	ISX$_1$SGGX$_2$X$_3$ (X_1=G или E, X_2=S или R; X_3=T или A)	22	ARREWWYDDWYLDY	25

C12 (консенсусная последовательность семейства AB1/AB2 - по Chothia+IMGT)	GFTFSSYA	13	$ISX_1X_2GX_3X_4X_5$ (X_1=G, E или A; X_2=S, A, H или E; X_3=G, D, E, H, R или A; X_4=S, R, V, T, Y; X_5 = T, A, E, H или R)	23	ARREWWYDDWYLDY	25

ТАБЛИЦА 1B-1

Консенсусные последовательности CDR легкой цепи семейства AB3

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
C13 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS	26	$DVSNRX_{1\times 2}$ (X_1=L или P; X_2=R или S)	29	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C14 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Kabat)	TGTSSDVGGYNYVS	26	$X_1VSNRX_2X_3$ (X_1=D или E; X_2=L, P или A; X_3=R, S, G или W)	30	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C15 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Chothia)	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	YTSSSXLY (X=A или T)	38
C16 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Chothia)	TSSDVGGYNY	27	XVS (X=D или E)	32	YTSSSXLY (X=A или T)	38

C17 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по IMGT, с удлиненным CDR-L2)	SSDVGGYNY	28	DVSNRX$_1$X$_2$GVS (X_1=L ИЛИ P; X_2=R ИЛИ S)	33	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C18 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по IMGT, с удлиненным CDR-L2)	SSDVGGYNY	28	X$_1$VSNRX$_2$X$_3$GVS (X_1=D или E; X_2=L, P или A; X_3=R, S, G или W)	34	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C19 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Kabat+Chothia)	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRX$_1$X$_2$ (X_1=L ИЛИ P; X_2=R ИЛИ S)	29	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C20 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Kabat+Chothia)	TGTSSDVGGYNYVS	26	X$_1$VSNRX$_2$X$_3$ (X_1=D или E; X_2=L, P или A; X_3=R, S, G или W)	30	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C21 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Kabat+IMGT)	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRX$_1$X$_2$ (X_1=L ИЛИ P; X_2=R ИЛИ S)	29	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37

C22 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Kabat+IMGT)	TGTSSDVGGYNYVS	26	X_1VSNRX_2X_3 (X_1=D или E; X_2=L, P или A; X_3=R, S, G или W)	30	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C23 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Chothia+IMGT, с удлиненным CDR-L2)	TSSDVGGYNY	27	DVSNRXX_2GVS (X_1=L или P; X_2=R или S)	35	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C24 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Chothia+IMGT, с удлиненным CDR-L2)	TSSDVGGYNY	27	X_1VSNRX_2X_3GVS (X_1=D или E; X_2=L, P или A; X_3=R, S, G или W)	34	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C25 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по IMGT)	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C26 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по IMGT)	SSDVGGYNY	28	X_1VS (X_1=D или E)	36	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37

C27 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Chothia+IMGT)	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37
C28 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Chothia+IMGT)	TSSDVGGYNY	27	X_1VS (X_1=D или E)	36	SSYTSSSXLYV (X=A или T)	37

ТАБЛИЦА 1B-2

Консенсусные последовательности CDR тяжелой цепи семейства AB3

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
C13 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Kabat)	SYGMH	39	VISYXGSNKYYADSVKG (X=T или D)	43	SGYALHDDYYGLDV	49
C14 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Kabat)	SYGMH	39	VISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$KYYADSVKG (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	44	SGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$×$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	50

C15 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Chothia)	GFTXSSY (X=V или F)	40	SYXGSN (X=T или D)	45	SGYALHDDYYGLDV	49
C16 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Chothia)	GFTXSSY (X=V или F)	40	$SYX_1X_2X_3X_4KG$ (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	46	$SGYX_1X_2X_3X_4\times_5X_6X_7X_8X_9DV$ (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	50
C17 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	ISYXGSNK (X=T или D)	47	GGSGYALHDDYYGLDV	51
C18 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	$ISYX_1X_2X_3X_4K$ (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	48	$GGSGYX_1X_2X_3X_4\times_5X_6X_7X_8X_9DV$ (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	52

C19 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Kabat+Chothia)	GFTXSSYGMH (X=V или F)	42	VISYXGSNKYYADSVKG (X=T или D)	43	SGYALHDDYYGLDV	49
C20 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Kabat+Chothia)	GFTXSSYGMH (X=V или F)	42	VISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$KYYADSVKG (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	44	SGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$×$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	50
C21 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Kabat+IMGT)	GFTXSSYGMH (X=V или F)	42	VISYXGSNKYYADSVKG (X=T или D)	43	GGSGYALHDDYYGLDV	51
C22 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Kabat+IMGT)	GFTXSSYGMH (X=V или F)	42	VISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$KYYADSVKG (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	44	GGSGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$×$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	52

C23 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Chothia+IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	ISYXGSNK (X=T или D)	47	GGSGYALHDDYYGLDV	51
C24 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Chothia+IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	$ISYX_1X_2X_3X_4K$ (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	48	$GGSGYX_1X_2X_3X_4\times_5X_6X_7X_8X_9DV$ (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	52
C25 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	ISYXGSNK (X=T или D)	47	GGSGYALHDDYYGLDV	51
C26 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	$ISYX_1X_2X_3X_4K$ (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	48	$GGSGYX_1X_2X_3X_4\times_5X_6X_7X_8X_9DV$ (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	52

C27 (консенсусная последовательность AB3/PI-61 - по Chothia+IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	ISYXGSNK (X=T или D)	47	GGSGYALHDDYYGLDV	51
C28 (консенсусная последовательность семейства AB3 - по Chothia+IMGT)	GFTXSSYG (X=V или F)	41	ISYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$K (X_1=H, K, T, R, D, N, S; X_2=G, D или E; X_3=S, T, F, A, L; X_4=H, N или K)	48	GGSGYX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$×$_5$X$_6$X$_7$X$_8$X$_9$DV (X_1=A, N, E; X_2=L, F, V или Y; X_3=H, Q, R или D; X_4=D, E, G или Q; X_5=D, Q или F; X_6=Y или Q; X_7=Y, K или D; X_8=G или P; X_9=L, Q, V или T)	52

ТАБЛИЦА 1C-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB1	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSSPLT	53
AB2	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYGSPPT	55
PALF04	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYDSPLT	56

PALF05	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYYSPLT	57
PALF06	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYYAPLT	58
PALF07	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYASPLT	59
PALF08	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYGSPLT	60
PALF09	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYDAPLT	61
PALF12	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54

ТАБЛИЦА 1C-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**

AB1	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
AB2	SYAMS	11	AISESGGRAAYA DSVKG	63	REWWYDDWYL DY	24
R1F2	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF03	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF04	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF05	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF06	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF07	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF08	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF09	SYAMS	11	AISGSGGSTYYA DSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF12	SYAMS	11	AISGSGGRAAYA DSVKG	64	REWWYDDWYL DY	24
PALF13	SYAMS	11	AISESGDVEAYA DSVKG	65	REWWYDDWYL DY	24
PALF14	SYAMS	11	AISEAGETTSYAD SVKG	66	REWWYDDWYL DY	24
PALF15	SYAMS	11	AISEHGHYTSYA DSVKG	67	REWWYDDWYL DY	24
PALF16	SYAMS	11	AISGSGHTAAYA DSVKG	68	REWWYDDWYL DY	24
PALF17	SYAMS	11	AISGSGRTHAYA DSVKG	69	REWWYDDWYL DY	24
PALF18	SYAMS	11	AISAEGGVRAYA DSVKG	70	REWWYDDWYL DY	24

PALF19	SYAMS	11	AISGSGGTTAYADSVKG	71	REWWYDDWYLDY	24
PALF20	SYAMS	11	AISGSGATTAYADSVKG	72	REWWYDDWYLDY	24

ТАБЛИЦА 1D-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB1	SQSISSY	3	AAS	6	SYSSPL	73
AB2	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
R1F2	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF03	SQSISSY	3	AAS	6	SYGSPP	75
PALF04	SQSISSY	3	AAS	6	SYDSPL	76
PALF05	SQSISSY	3	AAS	6	SYYSPL	77
PALF06	SQSISSY	3	AAS	6	SYYAPL	78
PALF07	SQSISSY	3	AAS	6	SYASPL	79
PALF08	SQSISSY	3	AAS	6	SYGSPL	80
PALF09	SQSISSY	3	AAS	6	SYDAPL	81
PALF12	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF13	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF14	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF15	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF16	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF17	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF18	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF19	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74
PALF20	SQSISSY	3	AAS	6	SYSTPL	74

ТАБЛИЦА 1D-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB1	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
AB2	GFTFSSY	12	SESGGR	83	REWWYDDWYLDY	24
R1F2	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF03	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF04	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF05	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF06	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF07	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF08	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF09	GFTFSSY	12	SGSGGS	82	REWWYDDWYLDY	24
PALF12	GFTFSSY	12	SGSGGR	84	REWWYDDWYLDY	24
PALF13	GFTFSSY	12	SESGDV	85	REWWYDDWYLDY	24
PALF14	GFTFSSY	12	SESGDV	85	REWWYDDWYLDY	24
PALF15	GFTFSSY	12	SEHGHY	86	REWWYDDWYLDY	24
PALF16	GFTFSSY	12	SGSGHT	87	REWWYDDWYLDY	24

PALF17	GFTFSSY	12	SGSGRT	88	REWWYDDWYLDY	24
PALF18	GFTFSSY	12	SAEGGV	89	REWWYDDWYLDY	24
PALF19	GFTFSSY	12	SGSGGT	90	REWWYDDWYLDY	24
PALF20	GFTFSSY	12	SGSGAT	91	REWWYDDWYLDY	24

ТАБЛИЦА 1E-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации IMGT

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB1	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSSPLT	53
AB2	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
R1F2	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF03	QSISSY	4	AAS	6	QQSYGSPPT	55
PALF04	QSISSY	4	AAS	6	QQSYDSPLT	56
PALF05	QSISSY	4	AAS	6	QQSYYSPLT	57
PALF06	QSISSY	4	AAS	6	QQSYYAPLT	58
PALF07	QSISSY	4	AAS	6	QQSYASPLT	59
PALF08	QSISSY	4	AAS	6	QQSYGSPLT	60
PALF09	QSISSY	4	AAS	6	QQSYDAPLT	61
PALF12	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF13	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF14	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF15	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF16	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF17	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF18	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF19	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF20	QSISSY	4	AAS	6	QQSYSTPLT	54

ТАБЛИЦА 1E-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации IMGT

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB1	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
AB2	GFTFSSYA	13	ISESGGRA	93	ARREWWYDDW YLDY	25
R1F2	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF03	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF04	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF05	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF06	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF07	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF08	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF09	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF12	GFTFSSYA	13	ISGSGGRA	94	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF13	GFTFSSYA	13	ISESGDVE	95	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF14	GFTFSSYA	13	ISESGDVE	95	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF15	GFTFSSYA	13	ISEHGHYT	96	ARREWWYDDW YLDY	25

PALF16	GFTFSSYA	13	ISGSGHTA	97	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF17	GFTFSSYA	13	ISGSGRTH	98	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF18	GFTFSSYA	13	ISAEGGVR	99	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF19	GFTFSSYA	13	ISGSGGTT	100	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF20	GFTFSSYA	13	ISGSGATT	101	ARREWWYDDW YLDY	25

ТАБЛИЦА 1F-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и Chothia

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB1	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYSSPLT	53
AB2	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYGSPPT	55
PALF04	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYDSPLT	56
PALF05	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYYSPLT	57
PALF06	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYYAPLT	58
PALF07	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYASPLT	59
PALF08	RASQSISSY LN	2	AASSLQS	5	QQSYGSPLT	60

PALF09	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYDAPLT	61
PALF12	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF17	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54

ТАБЛИЦА 1F-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и Chothia

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB1	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	REWWYDDWYLDY	24
AB2	GFTFSSYAMS	14	AISESGGRAAYADSVKG	63	REWWYDDWYLDY	24
R1F2	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	REWWYDDWYLDY	24
PALF03	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	REWWYDDWYLDY	24

PALF04	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGSTY YADSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF05	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGSTY YADSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF06	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGSTY YADSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF07	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGSTY YADSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF08	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGSTY YADSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF09	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGSTY YADSVKG	62	REWWYDDWYL DY	24
PALF12	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGRAA YADSVKG	64	REWWYDDWYL DY	24
PALF13	GFTFSSYA MS	14	AISESGDVEA YADSVKG	65	REWWYDDWYL DY	24
PALF14	GFTFSSYA MS	14	AISEAGETTSY ADSVKG	66	REWWYDDWYL DY	24
PALF15	GFTFSSYA MS	14	AISEHGHYTS YADSVKG	67	REWWYDDWYL DY	24
PALF16	GFTFSSYA MS	14	AISGSGHTAA YADSVKG	68	REWWYDDWYL DY	24
PALF17	GFTFSSYA MS	14	AISGSGRTHA YADSVKG	69	REWWYDDWYL DY	24
PALF18	GFTFSSYA MS	14	AISAEGGVRA YADSVKG	70	REWWYDDWYL DY	24
PALF19	GFTFSSYA MS	14	AISGSGGTTA YADSVKG	71	REWWYDDWYL DY	24
PALF20	GFTFSSYA MS	14	AISGSGATTA YADSVKG	72	REWWYDDWYL DY	24

ТАБЛИЦА 1G-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и IMGT

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB1	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSSPLT	53
AB2	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
R1F2	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF03	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYGSPPT	55
PALF04	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYDSPLT	56
PALF05	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYYSPLT	57
PALF06	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYYAPLT	58
PALF07	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYASPLT	59
PALF08	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYGSPLT	60
PALF09	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYDAPLT	61
PALF12	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF13	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF14	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF15	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF16	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54

PALF17	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF18	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF19	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54
PALF20	RASQSISSYLN	2	AASSLQS	5	QQSYSTPLT	54

ТАБЛИЦА 1G-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и IMGT

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB1	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
AB2	GFTFSSYAMS	14	AISESGGRAAYADSVKG	63	ARREWWYDDWYLDY	25
R1F2	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF03	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF04	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF05	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF06	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF07	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF08	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF09	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGSTYYADSVKG	62	ARREWWYDDWYLDY	25

PALF12	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGRAAYADSVKG	64	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF13	GFTFSSYAMS	14	AISESGDVEAYADSVKG	65	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF14	GFTFSSYAMS	14	AISEAGETTSYADSVKG	66	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF15	GFTFSSYAMS	14	AISEHGHYTSYADSVKG	67	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF16	GFTFSSYAMS	14	AISGSGHTAAYADSVKG	68	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF17	GFTFSSYAMS	14	AISGSGRTHAYADSVKG	69	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF18	GFTFSSYAMS	14	AISAEGGVRAYADSVKG	70	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF19	GFTFSSYAMS	14	AISGSGGTTAYADSVKG	71	ARREWWYDDWYLDY	25
PALF20	GFTFSSYAMS	14	AISGSGATTAYADSVKG	72	ARREWWYDDWYLDY	25

ТАБЛИЦА 1H-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Chothia и IMGT

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB1	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSSPLT	53
AB2	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
R1F2	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF03	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYGSPPT	55
PALF04	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYDSPLT	56
PALF05	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYYSPLT	57
PALF06	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYYAPLT	58
PALF07	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYASPLT	59
PALF08	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYGSPLT	60
PALF09	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYDAPLT	61

PALF12	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF13	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF14	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF15	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF16	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF17	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF18	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF19	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54
PALF20	SQSISSY	3	AAS	6	QQSYSTPLT	54

ТАБЛИЦА 1H-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB1/AB2 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Chothia и IMGT

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB1	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
AB2	GFTFSSYA	13	ISESGGRA	93	ARREWWYDDW YLDY	25
R1F2	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF03	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF04	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF05	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF06	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF07	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF08	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25

PALF09	GFTFSSYA	13	ISGSGGST	92	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF12	GFTFSSYA	13	ISGSGGRA	94	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF13	GFTFSSYA	13	ISESGDVE	95	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF14	GFTFSSYA	13	ISESGDVE	95	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF15	GFTFSSYA	13	ISEHGHYT	96	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF16	GFTFSSYA	13	ISGSGHTA	97	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF17	GFTFSSYA	13	ISGSGRTH	98	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF18	GFTFSSYA	13	ISAEGGVR	99	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF19	GFTFSSYA	13	ISGSGGTT	100	ARREWWYDDW YLDY	25
PALF20	GFTFSSYA	13	ISGSGATT	101	ARREWWYDDW YLDY	25

ТАБЛИЦА 1I-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRLR	102	SSYTSSSALYV	110
PI-61	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPS	103	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-22	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-88	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110

H2/L2-36	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-34	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-68	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRLS	107	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-18	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-47	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-20	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRLR	102	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-80	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRAW	108	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-83	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-1	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-2	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-3	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-4	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110
H3-5	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSTLYV	111
H3-6	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110
H3-7	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-8	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-9	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111

H3-10	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-11	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-12	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-13	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-14	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSALYV	110
H3-15	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLG	109	SSYTSSSALYV	110

ТАБЛИЦА 1I-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB3	SYGMH	39	VISYTGSNKYYADSVKG	112	SGYALHDDYYGLDV	49
PI-61	SYGMH	39	VISYDGSNKYYADSVKG	113	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-22	SYGMH	39	VISYHGSNKYYADSVKG	114	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-88	SYGMH	39	VISYKGSNKYYADSVKG	115	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-36	SYGMH	39	VISYKGSNKYYADSVKG	115	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-34	SYGMH	39	VISYTGTKKYYADSVKG	116	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-68	SYGMH	39	VISYRGFNKYYADSVKG	117	SGYALHDDYYGQDV	126
H2/L2-18	SYGMH	39	VISYKGSHKYYADSVKG	118	SGYALHDDYYGLDV	49

H2/L2-47	SYGMH	39	VISYKGSNKY YADSVKG	115	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-20	SYGMH	39	VISYTGSNKYY ADSVKG	112	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-80	SYGMH	39	VISYTGSNKYY ADSVKG	112	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-83	SYGMH	39	VISYKGSNKY YADSVKG	115	SGYALHDDYYG LDV	49
H3-1	SYGMH	39	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-2	SYGMH	39	VISYNDLNKY YADSVKG	120	SGYALHDFQDPT DV	128
H3-3	SYGMH	39	VISYSGSNKYY ADSVKG	121	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-4	SYGMH	39	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-5	SYGMH	39	VISYTGANKY YADSVKG	122	SGYNLHDDYYG LDV	129
H3-6	SYGMH	39	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-7	SYGMH	39	VISYTGSNKYY ADSVKG	112	SGYEFHEDYYG LDV	130
H3-8	SYGMH	39	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-9	SYGMH	39	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-10	SYGMH	39	VISYNDLNKY YADSVKG	120	SGYEFQGDYYG LDV	131
H3-11	SYGMH	39	VISYNDANKY YADSVKG	123	SGYELRDDYYG LDV	132
H3-12	SYGMH	39	VISYDESNKYY ADSVKG	124	SGYEVDQDYYG LDV	133
H3-13	SYGMH	39	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127

H3-14	SYGMH	39	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-15	SYGMH	39	VISYDDANKY YADSVKG	125	SGYAYDGDYYG LDV	134

ТАБЛИЦА 1J-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSALY	136
PI-61	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSTLY	137
H2/L2-22	TSSDVGGY NY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H2/L2-88	TSSDVGGY NY	27	EVS	135	YTSSSALY	136
H2/L2-36	TSSDVGGY NY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H2/L2-34	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSALY	136
H2/L2-68	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSTLY	137
H2/L2-18	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSTLY	137
H2/L2-47	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSTLY	137
H2/L2-20	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSALY	136
H2/L2-80	TSSDVGGY NY	27	DVS	31	YTSSSALY	136
H2/L2-83	TSSDVGGY NY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137

H3-1	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-2	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-3	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-4	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSALY	136
H3-5	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-6	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSALY	136
H3-7	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-8	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-9	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-10	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-11	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-12	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-13	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSTLY	137
H3-14	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSALY	136
H3-15	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	YTSSSALY	136

ТАБЛИЦА 1J-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB3	GFTVSSY	138	SYTGSN	140	SGYALHDDYYG LDV	49
PI-61	GFTFSSY	12	SYDGSN	141	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-22	GFTFSSY	12	SYHGSN	142	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-88	GFTFSSY	12	SYKGSN	143	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-36	GFTFSSY	12	SYKGSN	143	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-34	GFTFSSY	12	SYTGTK	144	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-68	GFTFSSY	12	SYRGFN	145	SGYALHDDYYG QDV	126
H2/L2-18	GFTFSSY	12	SYKGSH	146	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-47	GFTFSSY	12	SYKGSN	143	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-20	GFTVSSY	138	SYTGSN	140	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-80	GFTFSSY	12	SYTGSN	140	SGYALHDDYYG LDV	49
H2/L2-83	GFTFSSY	12	SYKGSN	143	SGYALHDDYYG LDV	49
H3-1	GFTFSSY	12	SYDDAH	147	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-2	GFTFSSY	12	SYNDLN	148	SGYALHDFQDPT DV	128
H3-3	GFTVSSY	138	SYSGSN	149	SGYALHDQYKP VDV	127

H3-4	GFTFSSY	12	SYDDAH	147	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-5	GFTFSSY	12	SYTGAN	150	SGYNLHDDYYGLDV	129
H3-6	GFTFSSY	12	SYDDAH	147	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-7	GFTLSSY	139	SYTGSN	140	SGYEFHEDYYGLDV	130
H3-8	GFTFSSY	12	SYDDAH	147	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-9	GFTFSSY	12	SYDDAH	147	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-10	GFTFSSY	12	SYNDLN	148	SGYEFQGDYYGLDV	131
H3-11	GFTFSSY	12	SYNDAN	151	SGYELRDDYYGLDV	132
H3-12	GFTFSSY	12	SYDESN	152	SGYEVDQDYYGLDV	133
H3-13	GFTFSSY	12	SYDDAH	147	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-14	GFTFSSY	12	SYDDAH	147	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-15	GFTVSSY	138	SYDDAN	153	SGYAYDGDYYGLDV	134

ТАБЛИЦА 1K-1(a)

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR-L1 и CDR-L3 в соответствии со схемой нумерации IMGT и удлиненные последовательности CDR-L2

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	SSDVGGYNY	28	DVSNRLRGVS	154	SSYTSSSALYV	110

PI-61	SSDVGGYNY	28	DVSNRPSGVS	155	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-22	SSDVGGYNY	28	EVSNRLSGVS	156	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-88	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-36	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-34	SSDVGGYNY	28	DVSNRPWGVS	158	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-68	SSDVGGYNY	28	DVSNRLSGVS	159	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-18	SSDVGGYNY	28	DVSNRPWGVS	158	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-47	SSDVGGYNY	28	DVSNRPWGVS	158	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-20	SSDVGGYNY	28	DVSNRLRGVS	154	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-80	SSDVGGYNY	28	DVSNRAWGVS	160	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-83	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-1	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-2	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-3	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-4	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSALYV	110
H3-5	SSDVGGYNY	28	EVSNRLSGVS	156	SSYTSSSTLYV	111
H3-6	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSALYV	110

H3-7	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-8	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-9	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-10	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-11	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-12	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-13	SSDVGGYNY	28	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-14	SSDVGGYNY	28	EVSNRLSGVS	156	SSYTSSSALYV	110
H3-15	SSDVGGYNY	28	EVSNRLGGVS	161	SSYTSSSALYV	110

ТАБЛИЦА 1K-1(b)

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации IMGT

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
PI-61	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-22	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-88	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-36	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111

H2/L2-34	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-68	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-18	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-47	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-20	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-80	SSDVGGYNY	28	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-83	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-1	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-2	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-3	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-4	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H3-5	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-6	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H3-7	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-8	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-9	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-10	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111

H3-11	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-12	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-13	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-14	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H3-15	SSDVGGYNY	28	EVS	135	SSYTSSSALYV	110

ТАБЛИЦА 1K-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации IMGT

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB3	GFTVSSYG	162	ISYTGSNK	165	GGSGYALHDDYYGLDV	51
PI-61	GFTFSSYG	163	ISYDGSNK	166	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-22	GFTFSSYG	163	ISYHGSNK	167	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-88	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-36	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-34	GFTFSSYG	163	ISYTGTKK	169	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-68	GFTFSSYG	163	ISYRGFNK	170	GGSGYALHDDYYGQDV	179
H2/L2-18	GFTFSSYG	163	ISYKGSHK	171	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-47	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDYYGLDV	51

H2/L2-20	GFTVSSYG	162	ISYTGSNK	165	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-80	GFTFSSYG	163	ISYTGSNK	165	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-83	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H3-1	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-2	GFTFSSYG	163	ISYNDLNK	173	GGSGYALHDFQ DPTDV	181
H3-3	GFTVSSYG	162	ISYSGSNK	174	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-4	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-5	GFTFSSYG	163	ISYTGANK	175	GGSGYNLHDDY YGLDV	182
H3-6	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-7	GFTLSSYG	164	ISYTGSNK	165	GGSGYEFHEDY YGLDV	183
H3-8	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-9	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-10	GFTFSSYG	163	ISYNDLNK	173	GGSGYEFQGDY YGLDV	184
H3-11	GFTFSSYG	163	ISYNDANK	176	GGSGYELRDDY YGLDV	185
H3-12	GFTFSSYG	163	ISYDESNK	177	GGSGYEVDQDY YGLDV	186
H3-13	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-14	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180

H3-15	GFTVSSYG	162	ISYDDANK	178	GGSGYAYDGDYYGLDV	187

ТАБЛИЦА 1L-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и Chothia

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRLR	102	SSYTSSSALYV	110
PI-61	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRPS	103	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-22	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-88	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-36	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-34	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-68	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRLS	107	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-18	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-47	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-20	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRLR	102	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-80	TGTSSDVGGYNYVS	26	DVSNRAW	108	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-83	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-1	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111

H3-2	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-3	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-4	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110
H3-5	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSTLYV	111
H3-6	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110
H3-7	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-8	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-9	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-10	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-11	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-12	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-13	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-14	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSALYV	110
H3-15	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLG	109	SSYTSSSALYV	110

ТАБЛИЦА 1L-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и Chothia

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**

AB3	GFTVSSYGMH	188	VISYTGSNKYYADSVKG	112	SGYALHDDYYGLDV	49
PI-61	GFTFSSYGMH	189	VISYDGSNKYYADSVKG	113	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-22	GFTFSSYGMH	189	VISYHGSNKYYADSVKG	114	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-88	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSNKYYADSVKG	115	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-36	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSNKYYADSVKG	115	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-34	GFTFSSYGMH	189	VISYTGTKKYYADSVKG	116	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-68	GFTFSSYGMH	189	VISYRGFNKYYADSVKG	117	SGYALHDDYYGQDV	126
H2/L2-18	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSHKYYADSVKG	118	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-47	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSNKYYADSVKG	115	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-20	GFTVSSYGMH	188	VISYTGSNKYYADSVKG	112	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-80	GFTFSSYGMH	189	VISYTGSNKYYADSVKG	112	SGYALHDDYYGLDV	49
H2/L2-83	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSNKYYADSVKG	115	SGYALHDDYYGLDV	49
H3-1	GFTFSSYGMH	189	VISYDDAHKYYADSVKG	119	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-2	GFTFSSYGMH	189	VISYNDLNKYYADSVKG	120	SGYALHDFQDPTDV	128
H3-3	GFTVSSYGMH	188	VISYSGSNKYYADSVKG	121	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-4	GFTFSSYGMH	189	VISYDDAHKYYADSVKG	119	SGYALHDQYKPVDV	127
H3-5	GFTFSSYGMH	189	VISYTGANKYYADSVKG	122	SGYNLHDDYYGLDV	129

H3-6	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-7	GFTLSSYG MH	190	VISYTGSNKY YADSVKG	112	SGYEFHEDYYG LDV	130
H3-8	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-9	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-10	GFTFSSYG MH	189	VISYNDLNKY YADSVKG	120	SGYEFQGDYYG LDV	131
H3-11	GFTFSSYG MH	189	VISYNDANKY YADSVKG	123	SGYELRDDYYG LDV	132
H3-12	GFTFSSYG MH	189	VISYDESNKY YADSVKG	124	SGYEVDQDYYG LDV	133
H3-13	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-14	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	SGYALHDQYKP VDV	127
H3-15	GFTVSSYG MH	188	VISYDDANKY YADSVKG	125	SGYAYDGDYYG LDV	134

ТАБЛИЦА 1M-1

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и IMGT

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRLR	102	SSYTSSSALYV	110
PI-61	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPS	103	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-22	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-88	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110

H2/L2-36	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-34	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-68	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRLS	107	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-18	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-47	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRPW	106	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-20	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRLR	102	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-80	TGTSSDVG GYNYVS	26	DVSNRAW	108	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-83	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-1	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-2	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-3	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-4	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110
H3-5	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSTLYV	111
H3-6	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSALYV	110
H3-7	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-8	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-9	TGTSSDVG GYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111

H3-10	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-11	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-12	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-13	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLR	105	SSYTSSSTLYV	111
H3-14	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLS	104	SSYTSSSALYV	110
H3-15	TGTSSDVGGYNYVS	26	EVSNRLG	109	SSYTSSSALYV	110

ТАБЛИЦА 1М-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и IMGT

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB3	GFTVSSYGMH	188	VISYTGSNKYYADSVKG	112	GGSGYALHDDYYGLDV	51
PI-61	GFTFSSYGMH	189	VISYDGSNKYYADSVKG	113	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-22	GFTFSSYGMH	189	VISYHGSNKYYADSVKG	114	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-88	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSNKYYADSVKG	115	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-36	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSNKYYADSVKG	115	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-34	GFTFSSYGMH	189	VISYTGTKKYYADSVKG	116	GGSGYALHDDYYGLDV	51
H2/L2-68	GFTFSSYGMH	189	VISYRGFNKYYADSVKG	117	GGSGYALHDDYYGQDV	179
H2/L2-18	GFTFSSYGMH	189	VISYKGSHKYYADSVKG	118	GGSGYALHDDYYGLDV	51

H2/L2-47	GFTFSSYG MH	189	VISYKGSNKY YADSVKG	115	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-20	GFTVSSYG MH	188	VISYTGSNKY YADSVKG	112	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-80	GFTFSSYG MH	189	VISYTGSNKY YADSVKG	112	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-83	GFTFSSYG MH	189	VISYKGSNKY YADSVKG	115	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H3-1	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-2	GFTFSSYG MH	189	VISYNDLNKY YADSVKG	120	GGSGYALHDFQ DPTDV	181
H3-3	GFTVSSYG MH	188	VISYSGSNKY YADSVKG	121	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-4	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-5	GFTFSSYG MH	189	VISYTGANKY YADSVKG	122	GGSGYNLHDDY YGLDV	182
H3-6	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-7	GFTLSSYG MH	190	VISYTGSNKY YADSVKG	112	GGSGYEFHEDY YGLDV	183
H3-8	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-9	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-10	GFTFSSYG MH	189	VISYNDLNKY YADSVKG	120	GGSGYEFQGDY YGLDV	184
H3-11	GFTFSSYG MH	189	VISYNDANKY YADSVKG	123	GGSGYELRDDY YGLDV	185
H3-12	GFTFSSYG MH	189	VISYDESNKY YADSVKG	124	GGSGYEVDQDY YGLDV	186
H3-13	GFTFSSYG MH	189	VISYDDAHKY YADSVKG	119	GGSGYALHDQY KPVDV	180

H3-14	GFTFSSYGMH	189	VISYDDAHKYYADSVKG	119	GGSGYALHDQYKPVDV	180
H3-15	GFTVSSYGMH	188	VISYDDANKYYADSVKG	125	GGSGYAYDGDYYGLDV	187

ТАБЛИЦА 1N-1(a)

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR-L1 и CDR-L3 в соответствии с комбинацией схем нумерации по Chothia и IMGT и удлиненные последовательности CDR-L2

Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	TSSDVGGYNY	27	DVSNRLRGVS	154	SSYTSSSALYV	110
PI-61	TSSDVGGYNY	27	DVSNRPSGVS	155	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLSGVS	156	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	27	DVSNRPWGVS	158	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	27	DVSNRLSGVS	159	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	27	DVSNRPWGVS	158	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	27	DVSNRPWGVS	158	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	27	DVSNRLRGVS	154	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	27	DVSNRAWGVS	160	SSYTSSSALYV	110

H2/L2-83	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-1	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-2	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-3	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-4	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSALYV	110
H3-5	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLSGVS	156	SSYTSSSTLYV	111
H3-6	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSALYV	110
H3-7	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-8	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-9	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-10	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-11	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-12	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-13	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLRGVS	157	SSYTSSSTLYV	111
H3-14	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLSGVS	156	SSYTSSSALYV	110
H3-15	TSSDVGGYNY	27	EVSNRLGGVS	161	SSYTSSSALYV	110

ТАБЛИЦА 1N-1(b) **Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Chothia и IMGT**						
Связывающее средство	**CDR-L1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-L3**	**SEQ ID NO:**
AB3	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
PI-61	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-22	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-88	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-36	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-34	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-68	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-18	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-47	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSTLYV	111
H2/L2-20	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-80	TSSDVGGYNY	27	DVS	31	SSYTSSSALYV	110
H2/L2-83	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-1	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-2	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111

H3-3	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-4	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H3-5	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-6	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H3-7	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-8	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-9	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-10	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-11	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-12	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-13	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSTLYV	111
H3-14	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSALYV	110
H3-15	TSSDVGGYNY	27	EVS	135	SSYTSSSALYV	110

ТАБЛИЦА 1N-2

Средства, связывающие BCMA, из семейства AB3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Chothia и IMGT

Связывающее средство	**CDR-H1**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H2:**	**SEQ ID NO:**	**CDR-H3**	**SEQ ID NO:**
AB3	GFTVSSYG	162	ISYTGSNK	165	GGSGYALHDDYYGLDV	51

PI-61	GFTFSSYG	163	ISYDGSNK	166	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-22	GFTFSSYG	163	ISYHGSNK	167	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-88	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-36	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-34	GFTFSSYG	163	ISYTGTKK	169	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-68	GFTFSSYG	163	ISYRGFNK	170	GGSGYALHDDY YGQDV	179
H2/L2-18	GFTFSSYG	163	ISYKGSHK	171	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-47	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-20	GFTVSSYG	162	ISYTGSNK	165	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-80	GFTFSSYG	163	ISYTGSNK	165	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H2/L2-83	GFTFSSYG	163	ISYKGSNK	168	GGSGYALHDDY YGLDV	51
H3-1	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-2	GFTFSSYG	163	ISYNDLNK	173	GGSGYALHDFQ DPTDV	181
H3-3	GFTVSSYG	162	ISYSGSNK	174	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-4	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-5	GFTFSSYG	163	ISYTGANK	175	GGSGYNLHDDY YGLDV	182
H3-6	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180

H3-7	GFTLSSYG	164	ISYTGSNK	165	GGSGYEFHEDY YGLDV	183
H3-8	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-9	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-10	GFTFSSYG	163	ISYNDLNK	173	GGSGYEFQGDY YGLDV	184
H3-11	GFTFSSYG	163	ISYNDANK	176	GGSGYELRDDY YGLDV	185
H3-12	GFTFSSYG	163	ISYDESNK	177	GGSGYEVDQDY YGLDV	186
H3-13	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-14	GFTFSSYG	163	ISYDDAHK	172	GGSGYALHDQY KPVDV	180
H3-15	GFTVSSYG	162	ISYDDANK	178	GGSGYAYDGDY YGLDV	187

ТАБЛИЦА 1О-1

Средства, связывающие BCMA, - последовательности вариабельных участков легкой цепи

Связывающее средство	**Последовательность**	**SEQ ID NO:**
AB1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPL TFGQGTKVEIK	191
AB2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
R1F2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192

PALF03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGSPP TFGQGTKVEIK	193
PALF04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDSPL TFGQGTKVEIK	194
PALF05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYSPL TFGQGTKVEIK	195
PALF06	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYYAPL TFGQGTKVEIK	196
PALF07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYASPL TFGQGTKVEIK	197
PALF08	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYGSPL TFGQGTKVEIK	198
PALF09	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDAPL TFGQGTKVEIK	199
PALF12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
PALF13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
PALF14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
PALF15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192

PALF16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
PALF17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
PALF18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
PALF19	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
PALF20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPL TFGQGTKVEIK	192
AB3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRLRGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSALYVFGSGTKVTVL	200
PI-61	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	201
H2/L2-22	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	202
H2/L2-88	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSALYVFGSGTKVTVL	203
H2/L2-36	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H2/L2-34	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TSSSALYVFGSGTKVTVM	205

H2/L2-68	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	206
H2/L2-18	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TSSSTLYVFGSGTKVTVL	207
H2/L2-47	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TSSSTLYVFGSGTKVTVL	207
H2/L2-20	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSALYVFGSGTKVTVL	208
H2/L2-80	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRAWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY TSSSALYVFGSGTKVTVL	209
H2/L2-83	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-1	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-2	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-3	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-4	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSALYVFGSGTKVTVL	203
H3-5	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	202

H3-6	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSALYVFGSGTKVTVL	203
H3-7	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-8	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-9	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEAYYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	210
H3-10	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-11	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-12	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-13	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKVTVL	204
H3-14	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSALYVFGSGTKVTVL	211
H3-15	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYEVSNRLGGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSALYVFGSGTKVTVL	212

ТАБЛИЦА 1О-2

Средства, связывающие BCMA, - последовательности вариабельных участков тяжелой цепи

Связывающее средство	**Последовательность**	**SEQ ID NO:**
AB1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
AB2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISESGGRAAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	214
R1F2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
PALF03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
PALF04	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
PALF05	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
PALF06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
PALF07	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
PALF08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213
PALF09	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	213

PALF12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGRAAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	215
PALF13	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISESGDVEAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	216
PALF14	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISEAGETTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	217
PALF15	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISEHGHYTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	218
PALF16	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGHTAAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	219
PALF17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGRTHAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	220
PALF18	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISAEGGVRAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	221
PALF19	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGTTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	222
PALF20	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGATTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	223
AB3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	224
PI-61	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	225

H2/L2-22	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYHGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSS	226
H2/L2-88	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	227
H2/L2-36	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	228
H2/L2-34	QVQLQDSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGTKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	229
H2/L2-68	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYRGFNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGQDVWGQGTLVTVSS	230
H2/L2-18	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	231
H2/L2-47	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	227
H2/L2-20	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	232
H2/L2-80	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	233
H2/L2-83	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	234
H3-1	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	235

H3-2	QAQLQESEGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYNDLNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDFQDPTDVWGQGTLVTVSS	236
H3-3	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYSGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	237
H3-4	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	235
H3-5	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGANKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYNLHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	238
H3-6	QAQLQRSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	239
H3-7	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYEFHEDYYGLDVWGQGTLVTVSS	240
H3-8	QAQLQGSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	241
H3-9	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	235
H3-10	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYNDLNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYEFQGDYYGLDVWGQGTLVTVSS	242
H3-11	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYNDANKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYELRDDYYGLDVWGQGTLVTVSS	243
H3-12	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYEVDQDYYGLDVWGQGTLVTVSS	244

H3-13	QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	245
H3-14	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDAHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALHDQYKPVDVWGQGTLVTVSS	235
H3-15	QVQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDDANKYYADSVKGRFTISRDSSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYAYDGDYYGLDVWGQGTLVTVSS	246

ТАБЛИЦА 1P

Средства, связывающие BCMA, - последовательности scFv

Связывающее средство	**Последовательность**	**SEQ ID NO:**
H2/L2-88	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	247
H2/L2-36	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	248
H2/L2-34	QVQLQDSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGTKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVM	249

H2/L2-68	QAQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYRGFNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGQDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYDVSNRLSGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	250
H2/L2-18	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSHKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	251
H2/L2-47	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYDVSNRPWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	252
H2/L2-20	QAQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	253
H2/L2-80	QVQLQSSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYDVSNRAWGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSALYVFGSGTKVTVL	254

H2/L2-83	QAQLQGSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYEVSNRLRGVSNRFSGSKFGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSTLYVFGSGTKVTVL	255

В таблицах с 1A-1 по 1B-2 перечислены консенсусные последовательности CDR, полученные из последовательностей CDR иллюстративных BCMA-связывающих молекул, описанных в примерах. Консенсусные последовательности CDR включают последовательности на основе последовательностей CDR по Kabat иллюстративных BCMA-связывающих молекул, последовательностей CDR по Chothia иллюстративных BCMA-связывающих молекул, последовательностей CDR по IMGT иллюстративных BCMA-связывающих молекул, последовательностей CDR в соответствии с комбинацией по Kabat и Chothia иллюстративных BCMA-связывающих молекул, последовательностей CDR в соответствии с комбинацией по Kabat и IMGT иллюстративных BCMA-связывающих молекул и последовательностей CDR в соответствии с комбинацией по Chothia и IMGT иллюстративных BCMA-связывающих молекул. Конкретные последовательности CDR иллюстративных BCMA-связывающих молекул, описанных в примерах, перечислены в таблицах 1C1-1N-2. Иллюстративные последовательности VL и VH перечислены в таблицах 1O-1 и 1O-2 соответственно. Иллюстративные последовательности scFv перечислены в таблице 1P.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат CDR легкой цепи, имеющий аминокислотную последовательность любой из консенсусных последовательностей CDR, перечисленных в таблице 1A-1 или таблице 1B-1. В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, содержащие один, два, три или более CDR легкой цепи (или в качестве альтернативы состоящие из них), выбранных из CDR легкой цепи, описанных в таблице 1A-1 или таблице 1B-1.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат CDR тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность любого из CDR тяжелой цепи, перечисленных в таблице 1A-2 или таблице 1B-2. В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, содержащие один, два, три или более CDR тяжелой цепи (или в качестве альтернативы состоящие из них), выбранных из CDR тяжелой цепи, описанных в таблице 1A-2 или таблице 1B-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C1, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-

H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C2, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C3, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C4, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C5, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C6, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C7, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C8, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C9, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C10, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C11, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C12, как указано в таблицах 1A-1 и 1A-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C13, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C14, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C15, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C16, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C17, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C18, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула

содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C19, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C20, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C21, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C22, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C23, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C24, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C25, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C26, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C27, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из C28, как указано в таблицах 1B-1 и 1B-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат CDR легкой цепи, имеющий аминокислотную последовательность любого из CDR, перечисленных в таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1K-1(b), таблице 1L-1, таблице 1M-1, таблице 1N-1(a) или таблице 1N-1(b). В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, содержащие один, два, три или более CDR легкой цепи (или в качестве альтернативы состоящие из них), выбранных из CDR легкой цепи, описанных в таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1K-1(b), таблице 1L-1, таблице 1M-1, таблице 1N-1(a) и таблице 1N-1(b).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат CDR тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность любого из CDR тяжелой цепи, перечисленных в таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2 или таблице 1N-2. В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, содержащие один, два, три

или более CDR тяжелой цепи (или в качестве альтернативы состоящие из них), выбранных из CDR тяжелой цепи, описанных в таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2 и таблице 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат VL-домен, имеющий аминокислотную последовательность любого VL-домена, описанного в таблице 1O-1. Другие BCMA-связывающие молекулы могут содержать аминокислоты, которые были подвергнуты мутации, но при этом они характеризуются по меньшей мере 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99 процентами идентичности VL-домена с VL-доменами, показанными в последовательностях, описанных в таблице 1O-1.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат VH-домен, имеющий аминокислотную последовательность любого VH-домена, описанного в таблице 1O-2. Другие BCMA-связывающие молекулы могут содержать аминокислоты, которые были подвергнуты мутации, но при этом они характеризуются по меньшей мере 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99 процентами идентичности VH-домена с VH-доменами, показанными в последовательностях, описанных в таблице 1O-2.

Другие BCMA-связывающие молекулы содержат аминокислоты, которые были подвергнуты мутации, но при этом они характеризуются по меньшей мере 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99 процентами идентичности CDR-участков с последовательностями CDR, описанными в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления такие BCMA-связывающие молекулы содержат мутантные аминокислотные последовательности, где не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот были подвергнуты мутации в CDR-участках по сравнению с последовательностями CDR, описанными в таблице 1.

Другие BCMA-связывающие молекулы содержат VH- и/или VL-домены, содержащие аминокислотные последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99 процентами идентичности с последовательностями VH- и/или VL, описанными в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы содержат VH- и/или VL-домены, где не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот были подвергнуты мутации по сравнению с VH- и/или VL-доменами, показанными в последовательностях, описанных в таблице 1, при этом они сохраняют по существу такую же терапевтическую активность.

Последовательности VH и VL (аминокислотные последовательности и нуклеотидные последовательности, кодирующие аминокислотные последовательности) могут быть подвергнуты "смешиванию и подбору" для создания других BCMA-связывающих молекул. Такие подвергнутые "смешиванию и подбору" BCMA-связывающие молекулы можно тестировать с применением известных анализов связывания (например, разновидностей ELISA, анализов, описанных в примерах). Когда цепи подвергают смешиванию и подбору, последовательность VH из конкретной пары VH/VL следует заменить на структурно подобную последовательность VH. Последовательность VL из конкретной пары VH/VL следует заменить на структурно

подобную последовательность VL.

Соответственно, в одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, содержащие: вариабельный участок тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из последовательностей VH, описанных в таблице 1-O2; и вариабельный участок легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, описанную в таблице 1-O1.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, которые содержат CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, описанные в таблице 1, или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB1, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB1, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB1, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB1, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB1, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB1, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB2, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB2, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB2, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB2, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB2, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB2, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из R1F2, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из R1F2, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из R1F2, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из R1F2, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из R1F2, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из R1F2, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF03, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF03, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF03, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF03, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF03, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF03, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF04, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF04, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF04, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF04, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах

осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF04, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF04, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF05, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF05, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF05, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF05, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF05, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF05, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF06, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF06, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF06, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF06, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF06, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF06, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF07, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF07, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых

вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF07, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF07, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF07, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF07, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF08, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF08, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF08, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF08, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF08, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF08, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF09, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF09, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF09, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF09, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF09, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF09, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF12, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF12, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF12, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF12, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF12, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF12, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF13, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF13, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF13, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF13, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF13, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF13, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF14, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF14, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF14, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF14, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах

осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF14, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF14, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF15, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF15, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF15, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF15, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF15, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF15, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF16, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF16, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF16, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF16, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF16, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF16, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF17, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF17, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых

вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF17, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF17, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF17, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF17, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF18, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF18, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF18, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF18, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF18, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF18, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF19, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF19, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF19, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF19, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF19, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF19, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF20, как указано в таблицах 1C-1 и 1C-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF20, как указано в таблицах 1D-1 и 1D-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF20, как указано в таблицах 1E-1 и 1E-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF20, как указано в таблицах 1F-1 и 1F-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF20, как указано в таблицах 1G-1 и 1G-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PALF20, как указано в таблицах 1H-1 и 1H-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB3, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB3, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB3, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB3, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB3, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из AB3, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PI-61, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PI-61, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PI-61, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PI-61, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-

связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PI-61, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из PI-61, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-22, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-22, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-22, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-22, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-22, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-22, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-88, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-88, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-88, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-88, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-88, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-88, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-36, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-36, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых

вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-36, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-36, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-36, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-36, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-34, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-34, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-34, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-34, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-34, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-34, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-68, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-68, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-68, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-68, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-68, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-68, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-18, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-18, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-18, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-18, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-18, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-18, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-47, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-47, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-47, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-47, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-47, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-47, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-20, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-20, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-20, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-20, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах

осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-20, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-20, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-80, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-80, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-80, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-80, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-80, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-80, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-83, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-83, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-83, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-83, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-83, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H2/L2-83, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-1, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-1, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых

вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-1, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-1, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-1, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-1, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-2, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-2, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-2, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-2, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-2, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-2, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-3, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-3, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-3, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-3, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-3, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-3, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-4, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-4, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-4, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-4, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-4, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-4, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-5, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-5, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-5, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-5, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-5, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-5, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-6, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-6, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-6, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-6, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-

связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-6, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-6, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-7, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-7, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-7, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-7, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-7, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-7, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-8, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-8, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-8, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-8, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-8, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-8, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-9, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-9, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых

вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-9, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-9, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-9, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-9, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-10, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-10, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-10, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-10, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-10, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-10, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-11, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-11, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-11, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-11, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-11, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-11, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-12, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-12, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-12, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-12, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-12, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-12, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-13, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-13, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-13, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-13, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-13, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-13, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-14, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-14, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-14, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-14, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-

связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-14, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-14, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-15, как указано в таблицах 1I-1 и 1I-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-15, как указано в таблицах 1J-1 и 1J-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-15, как указано в таблицах 1K-1 и 1K-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-15, как указано в таблицах 1L-1 и 1L-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-15, как указано в таблицах 1M-1 и 1M-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из H3-15, как указано в таблицах 1N-1 и 1N-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи AB1, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи AB2, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи R1F2, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF03, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF04, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF05, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность

вариабельного участка тяжелой цепи PALF06, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF07, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF08, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF09, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF12, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF13, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF14, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF15, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF16, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF17, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF18, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF19, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PALF20, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи AB3, как указано в таблице 1О-1 и таблице 1О-2. В

некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи PI-61, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-1, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-2, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-3, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-4, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-5, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-6, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-7, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-8, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-9, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-10, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-11, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-12, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит

последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-13, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-14, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи H3-15, как указано в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-88, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-36, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-34, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-68, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-18, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-47, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-20, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-80, как указано в таблице 1P. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность scFv из H2/L2-83, как указано в таблице 1P.

Учитывая, что каждая BCMA-связывающая молекула связывает BCMA, и что специфичность связывания антигена обеспечивается в первую очередь участками CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 могут быть подвергнуты "смешиванию и подбору". Такие подвергнутые "смешиванию и подбору" BCMA-связывающие молекулы можно тестировать с применением известных анализов связывания и тех анализов, что описаны в примерах (например, разновидностей ELISA). Когда последовательности CDR VH подвергают смешиванию и подбору, последовательность CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3 из конкретной последовательности VH следует заменить на структурно сходную(сходные) последовательность(последовательности) CDR. Аналогичным образом, когда последовательности CDR VL подвергают смешиванию и подбору, последовательность CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3 из конкретной последовательности VL следует заменить на структурно сходную(сходные) последовательность(последовательности) CDR. Специалисту в данной области техники будет совершенно очевидно, что новые последовательности VH и VL можно создавать посредством замены одной или нескольких последовательностей CDR-участков VH и/или

VL на структурно сходные последовательности из последовательностей CDR, показанных в данном документе для моноклональных антител или других BCMA-связывающих молекул по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность VL, выбранную из последовательностей VL, указанных в таблице 1O-1, и последовательность VH, выбранную из последовательностей VH, указанных в таблице 1O-2. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит последовательность CDR-H1, выбранную из последовательностей CDR-H1, указанных в таблице 1A-2, таблице 1B-2, таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2 и таблице 1N-2; последовательность CDR-H2, выбранную из последовательностей CDR-H2, указанных в таблице 1A-2, таблице 1B-2, таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2 и таблице 1N-2; последовательность CDR-H3, выбранную из последовательностей CDR-H3, указанных в таблице 1A-2, таблице 1B-2, таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2 и таблице 1N-2; последовательность CDR-L1, выбранную из последовательностей CDR-L1, указанных в таблице 1A-1, таблице 1B-1, таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1K-1(b), таблице 1L-1, таблице 1M-1, таблице 1N-1(a) и таблице 1N-1 (b); последовательность CDR-L2, выбранную из последовательностей CDR-L2, указанных в таблице 1A-1, таблице 1B-1, таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1K-1(b), таблице 1L-1, таблице 1M-1, таблице 1N-1(a) и таблице 1N-1 (b); и последовательность CDR-L3, выбранную из последовательностей CDR-L3, указанных в таблице 1A-1, таблице 1B-1, таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1K-1(b), таблице 1L-1, таблице 1M-1, таблице 1N-1(a) и таблице 1N-1(b).

BCMA-связывающие молекулы могут быть слиты или химически конъюгированы (в том числе посредством как ковалентной, так и нековалентной конъюгации) с гетерологичным белком или полипептидом (или его фрагментом, например с полипептидом из по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90 или по меньшей мере 100 аминокислот). Например, BCMA-связывающая молекула может быть непосредственно или опосредованно слита с выявляемым белком, например с ферментом или флуоресцентным белком, таким как те, что описаны в разделе 7.10. Способы слияния или конъюгации белков, полипептидов или пептидов с антителом или фрагментом антитела известны и могут быть использованы для слияния или конъюгации белка или полипептида с BCMA-связывающей молекулой по

настоящему изобретению. См., например, патенты США №№ 5336603, 5622929, 5359046, 5349053, 5447851 и 5112946; европейские патенты №№ EP 307434 и EP 367166; международные публикации №№ WO 96/04388 и WO 91/06570; Ashkenazi et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539; Zheng et al., (1995) J. Immunol. 154:5590-5600; и Vil et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337- 11341.

Дополнительные BCMA-связывающие молекулы можно получать с помощью методик перетасовки генов, перетасовки мотивов, перетасовки экзонов и/или перетасовки кодонов (в совокупности называемых "перетасовкой ДНК"). Перетасовку ДНК можно применять для изменения активностей молекул по настоящему изобретению или их фрагментов (например, молекул или их фрагментов с более высокими уровнями аффинности и более низкими значениями скорости диссоциации). См., в целом патенты США №№ 5605793, 5811238, 5830721, 5834252 и 5837458; Patten et al., (1997) Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, (1998) Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson et al., (1999) J. Mol. Biol. 287:265-76; и Lorenzo and Blasco, (1998) Biotechniques 24(2):308-313. Описанные в данном документе BCMA-связывающие молекулы или их фрагменты можно изменять посредством воздействия на них случайного мутагенеза с помощью ПЦР с внесением ошибок, случайной вставки нуклеотидов или других способов до проведения рекомбинации. Полинуклеотид, кодирующий фрагмент описанной в данном документе BCMA-связывающей молекулы, может быть подвергнут рекомбинации с одним или несколькими компонентами, мотивами, секциями, частями, доменами, фрагментами и т. д. одной или нескольких гетерологичных молекул.

Более того, BCMA-связывающие молекулы могут быть слиты с маркерными последовательностями, таким как пептид, для облегчения очистки. В некоторых вариантах осуществления маркерная аминокислотная последовательность представляет собой гексагистидиновый пептид (SEQ ID NO:603), такой как, среди прочих, метка, представленная в векторе pQE (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Чатсворт, Калифорния, 91311), многие из которых являются коммерчески доступными. Как описано в Gentz et al., (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824, например, гексагистидин (SEQ ID NO:603) обеспечивает удобную очистку слитого белка. Другие пептидные метки, применимые для очистки, включают без ограничения гемагглютининовую ("HA") метку, которая соответствует эпитопу, полученному из белка гемагглютинина вируса гриппа (Wilson et al., (1984) Cell 37:767), и метку "flag".

7.3. Антиген-связывающие домены полиспецифических связывающих молекул

Как правило, один или несколько ABD из MBM содержат антигенсвязывающие домены на основе иммуноглобулинов, например, последовательности фрагментов или производных антител, как описано в разделе 7.2. Эти фрагменты и производные антител, как правило, включают CDR антитела и могут включать фрагменты большего размера и их производные, например, Fab, scFab, Fv и scFv.

7.3.1. ABD на основе иммуноглобулинов

7.3.1.1. Fab

В определенных аспектах MBM содержат один или несколько ABD, которые представляют собой Fab-домены, например, как описано в разделе 7.2.

Для MBM по настоящему изобретению является преимущественным применение стратегий гетеродимеризации Fab для обеспечения надлежащей ассоциации Fab-доменов, входящих в состав одного и того же ABD, и минимизации аберрантного спаривания Fab-доменов, входящих в состав различных ABD. Например, можно применять стратегии гетеродимеризации Fab, показанные в таблице 2 ниже:

	ТАБЛИЦА 2 **Стратегии гетеродимеризации Fab**					
Название	**СТРАТЕГИЯ**	**VH**	**CH1**	**VL**	**CL**	**ЛИТЕРАТУРНЫЙ ИСТОЧНИК**
F1	CrossMabCH1-CL	WT	CL-домен	WT	CH1-домен	Schaefer et al., 2011, Cancer Cell 2011; 20:472-86; PMID:22014573.
F2	Ортогональная VHVRD1CH1CRD2 - VLVRD1Cλ CRD2 в Fab	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis et al., 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F3	Ортогональная VHVRD2CH1wt - VLVRD2Cλ wt в Fab	39Y	WT	38R	WT	Lewis et al., 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F4	TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu et al., 2015, MAbs 7:364-76
F5	CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay at al., 2016, J Immunol 196:3199-211.
F6	MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay at al., 2016, J Immunol

						196:3199-211.
F7	DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor et al., 2015, MAbs 7:377-89; Mazor et al., 2015, MAbs 7:461-669.

Соответственно, в определенных вариантах осуществления надлежащей ассоциации между двумя полипептидами Fab способствует обмен VL- и VH-доменов Fab друг на друга или обмен CH1- и CL-доменов друг на друга, например, как описано в WO 2009/080251.

Надлежащему спариванию Fab также может способствовать введение одной или нескольких аминокислотных модификаций в CH1-домен и одной или нескольких аминокислотных модификаций в CL-домен Fab и/или одной или нескольких аминокислотных модификаций в VH-домен и одной или нескольких аминокислотных модификаций в VL-домен. Аминокислоты, которые подвергают модификации, как правило, являются частью области контакта VH:VL и CH1:CL таким образом, что компоненты Fab предпочтительно спариваются друг с другом, а не с компонентами других Fab.

В одном варианте осуществления одна или несколько аминокислотных модификаций ограничены консервативными остатками каркасных участков в вариабельных (VH, VL) и константных (CH1, CL) доменах, которые указаны в нумерации остатков по Kabat. В Almagro, 2008, Frontiers In Bioscience 13:1619-1633 приводится определение остатков каркасных участков на основании схем нумерации по Kabat, Chothia и IMGT.

В одном варианте осуществления модификации, введенные в VH- и CH1-домены и/или VL- и CL-домены, являются комплементарными друг другу. Комплементарности в области контакта тяжелой и легкой цепей можно достигать с использованием стерических и гидрофобных контактов, электростатических взаимодействий/взаимодействий зарядов или любой комбинации разнообразных взаимодействий. Комплементарность между поверхностями белков широко описана в литературе в терминах соответствия "ключ-замок", взаимодействий типа "выступ в углубление", выпячивания и полости, донора и акцептора и т. д., при этом во всех из них подразумевается природа структурного и химического соответствия между двумя взаимодействующими поверхностями.

В одном варианте осуществления посредством одной или нескольких введенных модификаций вводят новую водородную связь в области контакта компонентов Fab. В одном варианте осуществления посредством одной или нескольких введенных модификаций вводят новый солевой мостик в области контакта компонентов Fab. Иллюстративные замены описаны в WO 2014/150973 и WO 2014/082179.

В некоторых вариантах осуществления Fab-домен содержит замену 192E в CH1-

домене и замены 114A и 137K в CL-домене, посредством которых вводят солевой мостик между CH1- и CL-доменами (см. Golay et al., 2016, J Immunol 196:3199-211).

В некоторых вариантах осуществления Fab-домен содержит замены 143Q и 188V в CH1-домене и замены 113T и 176V в CL-домене, которые способствуют обмену гидрофобных и полярных участков контакта между CH1- и CL-доменами (см. Golay et al., 2016, J Immunol 196:3199-211).

В некоторых вариантах осуществления Fab-домен может содержать модификации в некоторых или во всех из VH-, CH1-, VL-, CL-доменов для введения ортогональных областей контакта в Fab, которые способствуют надлежащей сборке Fab-доменов (Lewis et al., 2014 Nature Biotechnology 32:191-198). В одном варианте осуществления модификации 39K, 62E вводят в VH-домен, модификации H172A, F174G вводят в CH1-домен, модификации 1R, 38D, (36F) вводят в VL-домен, и модификации L135Y, S176W вводят в CL-домен. В другом варианте осуществления модификацию 39Y вводят в VH-домен, и модификацию 38R вводят в VL-домен.

Fab-домены также можно модифицировать, замещая нативную дисульфидную связь CH1:CL сконструированной дисульфидной связью, за счет чего обеспечивается увеличение эффективности спаривания компонентов Fab. Например, сконструированную дисульфидную связь можно вводить посредством введения 126C в CH1-домен и 121C в CL-домен (см. Mazor et al., 2015, MAbs 7:377-89).

Fab-домены также можно модифицировать посредством замены CH1-домена и CL-домена на альтернативные домены, которые способствуют надлежащей сборке. Например, в Wu et al., 2015, MAbs 7:364-76 описана замена CH1-домена на константный домен T-клеточного рецептора α и замена CL-домена на β-домен T-клеточного рецептора, а также спаривание этих замененных доменов с помощью дополнительного взаимодействия типа "заряд-заряд" между VL- и VH-доменами посредством введения модификации 38D в VL-домен и модификации 39K в VH-домен.

MBM могут содержать один или несколько ABD, которые представляют собой одноцепочечные Fab-фрагменты, например, как описано в разделе 7.2.

7.3.1.2. scFv

В определенных аспектах MBM содержат один или несколько ABD, которые представляют собой scFv, например, как описано в разделе 7.2.

7.3.1.3. Другие ABD на основе иммуноглобулинов

MBM также могут содержать ABD, имеющие формат иммуноглобулина, который отличается от Fab или scFv, например, Fv, dsFv, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых (также называемый нанотелом).

ABD может представлять собой однодоменное антитело, состоящее из одного VH- или VL-домена, который проявляет достаточную аффинность к мишени. В одном варианте осуществления однодоменное антитело представляет собой VHH-домен верблюдовых (см., например, Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38; WO 94/04678).

7.3.2. ABD на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов

В определенных вариантах осуществления MBM содержат один или несколько ABD, которые получены из отличных от антител каркасных белков (включая без ограничения сконструированные белки с анкириновыми повторами (дарпины), авимеры (что сокращенно обозначает авидные мультимеры), антикалины/липокалины, центирины, домены Куница, аднексины, аффилины, аффитины (также известные как нонфитины), ноттины, пронектины, версатела, дуокалины и финомеры), лигандов, рецепторов, цитокинов или хемокинов.

Каркасные структуры на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, которые можно применять в MBM, включают каркасные структуры, которые перечислены в таблицах 3 и 4 из Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48; на фигуре 1, в таблице 1 и на фигуре I в Vazquez-Lombardi et al., 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83; в таблице 1 и боксе 2 в Skrlec et al., 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18. Содержание таблиц 3 и 4 из Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48; фигуры 1, таблицы 1 и фигуры I из Vazquez-Lombardi et al., 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83; таблицы 1 и бокса 2 из Skrlec et al., 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18 (совместно называемые "раскрытия каркасных структур") включено в данный документ посредством ссылки. В конкретном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аднексинов. В другом варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении авимеров. В другом варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аффител. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении антикалинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении дарпинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении доменов Куница. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении ноттинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении пронектинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении нанофитинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аффилинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аднектинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении ABD. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в

отношении адгиронов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аффимеров. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении альфател. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении белков с повторами Armadillo. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении атримеров/тетранектинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении О-тел/ОВ-складок. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении центиринов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении репетел. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении антикалинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении атримеров. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении бициклических пептидов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении цистиновых узлов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении каркасных структур Fn3 (включая аднектины, центирины, пронектины и Tn3).

В одном варианте осуществления ABD может представлять собой сконструированный белок с анкириновым повтором ("дарпин"). Дарпины представляют собой белки-миметики антител, которые, как правило, проявляют высокоспецифическое и высокоаффинное связывание белков-мишеней. Как правило, они являются генетически сконструированными и полученными из природных белков-анкиринов и состоят из по меньшей мере трех, обычно четырех или пяти повторяющихся мотивов этих белков. Их молекулярная масса составляет приблизительно 14 или 18 кДа (килодальтон) для дарпинов, содержащих четыре или пять повторов соответственно. Примеры дарпинов можно найти, например, в патенте США № 7417130. Полиспецифические связывающие молекулы, содержащие связывающие модули на основе дарпинов и связывающие модули на основе иммуноглобулинов, раскрыты, например, в публикации заявки на патент США № 2015/0030596 A1.

В другом варианте осуществления ABD может представлять собой аффитело. Аффитело широко известно и относится к аффинным белкам на основе белкового домена из 58 аминокислотных остатков, полученного из одного из IgG-связывающих доменов стафилококкового белка A.

В другом варианте осуществления ABD может представлять собой антикалин.

Антикалины широко известны и относятся к другой технологии с использованием миметиков антител, где специфичность связывания определяется липокалинами. Антикалины также могут существовать в формате белков с двойным нацеливанием, называемых дуокалинами.

В другом варианте осуществления ABD может представлять собой версателo. Версателa широко известны и относятся к другой технологии с использованием миметиков антител. Они представляют собой небольшие белки с молекулярным весом 3-5 кДа с > 15% содержанием остатков цистеина, которые образуют каркасную структуру с высокой плотностью дисульфидных связей, заменяющую гидрофобное ядро типичных белков.

Другие ABD на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, включают олигомеры "A"-доменов (также известные как авимеры) (см., например, публикации заявок на патент США №№ 2005/0164301, 2005/0048512 и 2004/017576), белковые каркасные структуры на основе Fn3 (см., например, публикацию заявки на патент США 2003/0170753), полипептиды VASP, птичий панкреатический полипептид (aPP), тетранектин (на основе CTLD3), аффилин (на основе γB-кристаллина/убиквитина), ноттины, SH3-домены, PDZ-домены, тендамистат, неокарциностатин, домены белка A, липокалины, трансферрин и домены Куница. В одном аспекте ABD, применимые в конструкции MBM, содержат каркасные структуры на основе фибронектина, как проиллюстрировано в WO 2011/130324.

Более того, в определенных аспектах ABD содержит лиганд-связывающий домен рецептора или рецептор-связывающий домен лиганда.

7.3.3. ABD к TCR

MBM содержат ABD, который специфически связывается с BCMA, и по меньшей мере один ABD, который является специфическим по отношению к другому антигену, например, компоненту комплекса TCR. TCR представляет собой стабилизированный дисульфидными связями заякоренный в мембране гетеродимерный белок, обычно состоящий из высоковариабельных альфа- (α-) и бета- (β-) цепей, которые экспрессируются в виде части комплекса с молекулами инвариантных цепей CD3. T-клетки, экспрессирующие этот рецептор, называются α:β- (или αβ-) T-клетками, хотя меньшая часть T-клеток, называемая γδ-T-клетками, экспрессирует альтернативный рецептор, образованный вариабельными гамма- (γ-) и дельта- (δ-) цепями.

В одном варианте осуществления MBM содержат ABD, который специфически связывается с CD3.

7.3.3.1. ABD к CD3

MBM могут содержать ABD, который специфически связывается с CD3. Термин "CD3" относится к корецептору (или корецепторному комплексу, или полипептидной цепи корецепторного комплекса) T-клеточного рецептора, представляющему собой кластер дифференцировки 3. Аминокислотные последовательности полипептидных цепей CD3 человека приведены в NCBI под номерами доступа P04234, P07766 и P09693. Белки

CD3 также могут включать варианты. Белки CD3 также могут включать фрагменты. Белки CD3 также содержат посттрансляционные модификации аминокислотных последовательностей CD3. Посттрансляционные модификации включают без ограничения N- и O-связанное гликозилирование.

В некоторых вариантах осуществления MBM может содержать ABD, который представляет собой антитело к CD3 (например, как описано в US 2016/0355600, WO 2014/110601 и WO 2014/145806) или его антигенсвязывающий домен. Иллюстративные последовательности VH, VL и scFV к CD3, которые можно применять в MBM, предусмотрены в таблице 3A.

ТАБЛИЦА 3A

Средства, связывающие CD3 - последовательности вариабельных доменов

Связывающий домен	**Цепь**	**Последовательность**	**SEQ ID NO:**
CD3-1	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRP GQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	256
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSP KRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYY CQQWSSNPFTFGSGTKLEIN	257
CD3-2	VH	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQM NNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	258
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPD HLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIY FCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	259
CD3-3	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRP GQGLEWIGYINPSSGYTKYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARWQDYDVYFDYWGQGTTLTVSS	260
	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPK PWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ QWSSNPPTFGGGTKLETK	261
CD3-4	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRP GQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	256
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSP	262

		KRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC QQWSSNPLTFGSGTKLEIN	
CD3-5	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPG KGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDS LRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	263
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAP KRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQ QWSSNPFTFGQGTKLQIT	264
CD3-6	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLVTVSS	265
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRSNWPPLTFGGGTKVEIK	266
CD3-7	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQM NSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	267
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPG QAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	268
CD3-8	VH	DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPG QGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	269
	VL	DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSP KRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLISSMEAEDAATYYC QQWSSNPLTFGAGTKLELK	270
CD3-9	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQM NSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	271
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPG QAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	268
CD3-10	VH	EVKLLESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQM	272

		NNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPD HLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIY FCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	259
CD3-11	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVS S	273
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPQRFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	274
CD3-12	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS	275
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	276
CD3-13	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAP GQGLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS	277
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPR LLIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ WSSNPFTFGQGTKVEIK	278
CD3-14	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTMVTVSS	279
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPG QAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	280
CD3-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	281
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPG QAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEA	282

		DYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	
CD3-16	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	283
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG QAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEA EYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	284
CD3-17	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	285
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG KSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	286
CD3-18	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPG KGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDS LRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	263
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAP KRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQ QWSSNPFTFGQGT	287
CD3-19	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPG KGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDS LRPEDTGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVSS	288
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAP KRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQ QWSSNPFTFGQGT	287
CD3-20	VH	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHG KNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELL SLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS	289
	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGT VKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC QQGNTLPWTFAGGTKLEIK	290
CD3-21	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	283

	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG QAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEA EYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	284
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSH HHHHH	291
CD3-22	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	285
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG KSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	286
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	292
CD3-23	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	293
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG KSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	286
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	294

CD3-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS	295
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG KSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	286
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	296
CD3-25	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS	297
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG KSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	286
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	298
CD3-26	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS	299
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG KSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	286
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS	300

		STGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	
CD3-27	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	301
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPG KSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	286
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPG KGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS STGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGS LLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	302

Последовательности CDR для ряда средств, связывающих CD3, которые определены согласно схеме нумерации по Kabat (Kabat et al, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), схеме нумерации по Chothia (Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol 273:927-948) и комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia, предусмотрены в таблицах 3B-3D соответственно.

ТАБЛИЦА 3B

Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающий домен	**Цепь**	**CDR1**	**SEQ ID NO:**	**CDR2**	**SEQ ID NO:**	**CDR3**	**SEQ ID NO:**
CD3-1	VH	RYTMH	303	YINPSRGYT NYNQKFKD	323	YYDDHYC LDY	347
	VL	SASSSVSY MN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNP FT	348
CD3-2	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK D	325	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	RSSTGAV TTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-3	VH	SYTMH	307	YINPSSGYTK	327	WQDYDV	351

				YNQKFKD		YFDY	
	VL	RASSSVSYMH	308	ATSNLAS	328	QQWSSNPPT	352
CD3-4	VH	RYTMH	303	YINPSRGYTNYNQKFKD	323	YYDDHYCLDY	347
	VL	RASSSVSYMN	309	DTSKVAS	329	QQWSSNPLT	353
CD3-5	VH	RYTMH	303	YINPSRGYTNYNQKVKD	330	YYDDHYCLDY	347
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-6	VH	GYGMH	310	VIWYDGSKKYYVDSVKG	331	QMGYWHFDL	354
	VL	RASQSVSSYLA	311	DASNRAT	332	QQRSNWPPLT	355
CD3-7	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYAD	333	VRHGNFGNSYVSWFAY	356
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-8	VH	RYTMH	303	YINPSRGYTNYNQKFKD	323	YYDDHYCLDY	347
	VL	RASSSVSYMN	309	DTSKVAS	329	QQWSSNPLT	353
CD3-9	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYAD	333	VRHGNFGNSYVSWFAY	356
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-10	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350

CD3-11	VH	SYAMN	312	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWWAY	357
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	313	GTKFLAP	335	VLWYSNRWV	358
CD3-12	VH	KYAMN	314	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYISYWAY	359
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	313	GTKFLAP	335	VLWYSNRWV	358
CD3-13	VH	RYTMH	303	YINPSRGYTNYNQKFKD	323	YYDDHYCLDY	347
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-14	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-15	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-16	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-17	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361

CD3-18	VH	RYTMH	303	YINPSRGYTNYNQKVKD	330	YYDDHYCLDY	347
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-19	VH	RYTMH	303	YINPSRGYTNYNQKVKD	330	YYDDHYSLDY	362
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-20	VH	GYTMN	316	LINPYKGVSTYNQKFKD	336	SGYYGDSDWYFDV	363
CD3-21	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
	VL	RASQDIRNYLN	317	YTSRLH	337	QQGNTLPWT	364
CD3-22	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-23	VH	TYAMN	305	RIRSKANNYATYYADSVKG	338	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-24	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDEYVSWFAY	365
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-25	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVK	334	HGNFGDPYVSWFAY	366

				G			
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-26	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFDY	367
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-27	VH	TYAMS	318	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-28	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-29	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-30	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-31	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-32	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY	334	HGNFGNS	349

				ATYYADSVKG		YVSWFAY	
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-33	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-34	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-35	VH	TYAMH	319	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-36	VH	TYAMS	318	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-37	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-38	VH	TYAMN	305	RIRSKANNYYATYYADSVKG	339	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350

CD3-39	VH	TYAMN	305	RIRSKANSYATYYADSVKG	340	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-40	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATAYADSVKG	341	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-41	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-42	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-43	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-44	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-45	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL	350

		TTSNYAN				WV	
CD3-46	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-47	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-48	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-49	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-50	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-51	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGQSYVSWFAY	368
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-52	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349

	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-53	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFDY	369
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-54	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-55	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-56	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-57	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-58	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-59	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK	334	HGNFGNS YVSWFAY	349

				G			
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-60	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TSSNYAN	320	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-61	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TSGHYAN	321	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-62	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	DTNKRAP	342	ALWYSNL WV	350
CD3-63	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNNRAP	343	ALWYSNL WV	350
CD3-64	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAS	344	ALWYSNL WV	350
CD3-65	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTSNKHS	345	ALWYSNL WV	350
CD3-66	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY	334	HGNFGNS	349

				ATYYADSVKG		YVSWFAY	
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-67	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-68	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-69	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-70	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-71	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-72	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350

CD3-73	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	LLWYSNLWV	370
CD3-74	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-75	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-76	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-77	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	KSSTGAVTTSNYAN	322	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-78	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-79	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL	350

		TTSNYAN				WV	
CD3-80	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-81	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-82	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-83	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-84	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-85	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-86	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349

	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-87	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-88	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-89	VH	TYAMN	305	RIRSKANNY ATYYADSVK G	338	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-90	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFDY	367
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-91	VH	TYAMS	318	RIRSKANNY ATYYADSVK G	338	HGNFGDS YVSWFDY	367
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-92	VH	TYAMN	305	RIRSNGGYS TYYADSVKG	346	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-93	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349

	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-94	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-95	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNL WV	350
CD3-96	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-97	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-98	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-99	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-100	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK	334	HGNFGDS YVSWFAY	360

				G			
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-101	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-102	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-103	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-104	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-105	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGDS YVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-106	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY ATYYADSVK G	334	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361
CD3-107	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNY	334	HGNFGNS	349

				ATYYADSVKG		YVSWFAY	
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-108	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-109	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-110	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-111	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-112	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-113	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361

CD3-114	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-115	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-116	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-117	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-118	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-119	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-120	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAV	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH	361

		TTSNYAN				WV	
CD3-121	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-122	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-123	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-124	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-125	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-126	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-127	VH	TYAMN	305	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349

	VL	GSSTGAV TTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNH WV	361

ТАБЛИЦА 3C

Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связываю щий домен	**Цепь**	**CDR1**	**SEQ ID NO:**	**CDR2**	**SEQ ID NO:**	**CDR3**	**SEQ ID NO:**
CD3-1	VH	GYTFTR Y	371	NPSRGY	384	YYDDHYC LDY	347
	VL	SSSVSY	372	DTS	385	WSSNPF	396
CD3-2	VH	GFTFNT Y	373	RSKYNNYA	386	HGNFGNS YVSWFAY	349
	VL	STGAVT TSNY	374	GTN	387	WYSNLW	397
CD3-3	VH	GYTFTS Y	375	NPSSGY	388	WQDYDV YFDY	351
	VL	SSSVSY	372	ATS	389	WSSNPP	398
CD3-4	VH	GYTFTR Y	371	NPSRGY	384	YYDDHYC LDY	347
	VL	SSSVSY	372	DTS	385	WSSNPL	399
CD3-5	VH	GYTFTR Y	371	NPSRGY	384	YYDDHYC LDY	347
	VL	SSSVSY	372	DTS	385	WSSNPF	396
CD3-6	VH	GFKFSG Y	376	WYDGSK	390	QMGYWH FDL	354
	VL	SQSVSSY	377	DAS	391	RSNWPPL	400
CD3-7	VH	GFTFSTY	378	RSKYNNYAT	392	HGNFGNS YVSWFA	401
	VL	STGAVT TSNY	374	GTN	387	WYSNLW	397
CD3-8	VH	GYTFTR Y	371	NPSRGY	384	YYDDHYC LDY	347
	VL	SSSVSY	372	DTS	385	WSSNPL	399
CD3-9	VH	GFTFNT	373	RSKYNNYAT	392	HGNFGNS	401

		Y				YVSWFA	
	VL	STGAVTTSNY	374	GTN	387	WYSNLW	397
CD3-10	VH	GFTFNTY	373	RSKYNNYA	386	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	STGAVTTSNY	374	GTN	387	WYSNLW	397
CD3-11	VH	GFTFNSY	379	RSKYNNYA	386	HGNFGNSYVSWWAY	357
	VL	STGAVTSGNY	380	GTK	393	WYSNRW	402
CD3-12	VH	GFTFNKY	381	RSKYNNYA	386	HGNFGNSYISYWAY	359
	VL	STGAVTSGNY	380	GTK	393	WYSNRW	402
CD3-13	VH	GYTFTRY	371	NPSRGY	384	YYDDHYCLDY	347
	VL	SSSVSY	372	DTS	385	WSSNPF	396
CD3-14	VH	GFTFSTY	378	RSKYNNYA	386	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	STGAVTTSNY	374	GTN	387	WYSNLW	397
CD3-15	VH	GFTFNTY	373	RSKYNNYA	386	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	STGAVTTSNY	374	GTN	387	WYSNLW	397
CD3-16	VH	GFTFNTY	373	RSKYNNYA	386	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	STGAVTTSNY	374	GTN	387	WYSNLW	397
CD3-17	VH	GFTFSTY	378	RSKYNNYA	386	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	STGAVT	374	GTN	387	WYSNHW	403

		TSNY					
CD3-18	VH	GYTFTRY	371	NPSRGY	384	YYDDHYCLDY	347
	VL	SSSVSY	372	DTS	385	WSSNPF	396
CD3-19	VH	GYTFTRY	371	NPSRGY	384	YYDDHYSLDY	362
	VL	SSSVSY	372	DTS	385	WSSNPF	396
CD3-20	VH	GYSFTGY	382	NPYKGV	394	SGYYGDSDWYFDV	363
	VL	SQDIRNY	383	YTS	395	GNTLPW	404

ТАБЛИЦА 3D

Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по Chothia

Связывающий домен	**Цепь**	**CDR1**	**SEQ ID NO:**	**CDR2**	**SEQ ID NO:**	**CDR3**	**SEQ ID NO:**
CD3-1	VH	GYTFTRYTMH	405	YINPSRGYTNYNQKFKD	323	YYDDHYCLDY	347
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-2	VH	GFTFNTYAMN	406	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-3	VH	GYTFTSYTMH	407	YINPSSGYTKYNQKFKD	327	WQDYDVYFDY	351
	VL	RASSSVSYMH	308	ATSNLAS	328	QQWSSNPPT	352
CD3-4	VH	GYTFTRYTMH	405	YINPSRGYTNYNQKFKD	323	YYDDHYCLDY	347
	VL	RASSSVSYMN	309	DTSKVAS	329	QQWSSNPLT	353
CD3-5	VH	GYTFTR	405	YINPSRGYTN	330	YYDDHYC	347

		YTMH		YNQKVKD		LDY	
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-6	VH	GFKFSGYGMH	408	VIWYDGSKKYYVDSVKG	331	QMGYWHFDL	354
	VL	RASQSVSSYLA	311	DASNRAT	332	QQRSNWPPLT	355
CD3-7	VH	GFTFSTYAMN	409	RIRSKYNNYATYYADSVK	413	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-8	VH	GYTFTRYTMH	405	YINPSRGYTNYNQKFKD	323	YYDDHYCLDY	347
	VL	RASSSVSYMN	309	DTSKVAS	329	QQWSSNPLT	353
CD3-9	VH	GFTFNTYAMN	406	RIRSKYNNYATYYADSVK	413	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-10	VH	GFTFNTYAMN	406	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-11	VH	GFTFNSYAMN	410	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWWAY	357
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	313	GTKFLAP	335	VLWYSNRWV	358
CD3-12	VH	GFTFNK	411	RIRSKYNNY	325	HGNFGNS	359

		YAMN		ATYYADSVKD		YISYWAY	
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	313	GTKFLAP	335	VLWYSNRWV	358
CD3-13	VH	GYTFTRYTMH	405	YINPSRGYTNYNQKFKD	323	YYDDHYCLDY	347
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-14	VH	GFTFSTYAMN	409	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-15	VH	GFTFNTYAMN	406	RIRSKYNNYATYYADSVKD	325	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	306	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-16	VH	GFTFNTYAMN	406	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGNSYVSWFAY	349
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNLWV	350
CD3-17	VH	GFTFSTYAMN	409	RIRSKYNNYATYYADSVKG	334	HGNFGDSYVSWFAY	360
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	315	GTNKRAP	326	ALWYSNHWV	361
CD3-18	VH	GYTFTR	405	YINPSRGYTN	330	YYDDHYC	347

		YTMH		YNQKVKD		LDY	
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-19	VH	GYTFTRYTMH	405	YINPSRGYTNYNQKVKD	330	YYDDHYSLDY	362
	VL	SASSSVSYMN	304	DTSKLAS	324	QQWSSNPFT	348
CD3-20	VH	GYSFTGYTMN	412	LINPYKGVSTYNQKFKD	336	SGYYGDSDWYFDV	363
	VL	RASQDIRNYLN	317	YTSRLHS	414	QQGNTLPWT	364

В некоторых вариантах осуществления MBM может содержать ABD к CD3, который содержит CDR из любого из CD3-1 - CD3-127, которые определены согласно нумерации по Kabat (например, как указано в таблице 3B). В других вариантах осуществления MBM может содержать ABD к CD3, который содержит CDR из любого из CD3-1 - CD3-127, которые определены согласно нумерации по Chothia (например, как указано в таблице 3C). В других вариантах осуществления MBM может содержать ABD к CD3, который содержит CDR из любого из CD3-1 - CD3-127, которые определены согласно комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia (например, как указано в таблице 3D).

В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-1. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-2. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-3. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-4. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-5. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-6. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-7. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-8. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-9. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-10. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-11. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-12. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-13. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-14. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-15. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит

последовательности CDR из CD3-16. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-17. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-18. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-19. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-20. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-21. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-22. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-23. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-24. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-25. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-26. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-27. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-28. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-29. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-30. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-31. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-32. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-33. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-34. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-35. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-36. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-37. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-38. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-39. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-40. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-41. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-42. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-43. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-44. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-45. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-46. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-47. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-48. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-49. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-50. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит

последовательности CDR из CD3-51. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-52. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-53. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-54. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-55. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-56. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-57. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-58. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-59. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-60. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-61. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-62. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-63. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-64. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-65. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-66. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-67. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-68. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-69. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-70. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-71. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-72. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-73. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-74. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-75. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-76. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-77. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-78. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-79. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-80. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-81. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-82. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-83. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-84. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-85. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит

последовательности CDR из CD3-86. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-87. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-88. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-89. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-90. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-91. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-92. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-93. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-94. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-95. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-96. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-97. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-98. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-99. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-100. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-101. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-102. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-103. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-104. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-105. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-106. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-107. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-108. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-109. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-110. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-111. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-112. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-113. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-114. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-115. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-116. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-117. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-118. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-119. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-120. В некоторых вариантах

осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-121. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-122. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-123. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-124. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-125. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-126. В некоторых вариантах осуществления ABD к CD3 содержит последовательности CDR из CD3-127.

MBM может содержать полные вариабельные последовательности тяжелых и легких цепей из любого из от CD3-1 до CD3-127. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-1. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-1. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-2. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-3. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-4. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-5. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-6. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-7. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-8. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-9. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-10. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-11. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-12. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-13. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-14. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-15. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-16. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-17. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-18. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-19. В некоторых вариантах осуществления MBM

содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-20. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-21. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-22. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-23. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-24. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-25. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-26. В некоторых вариантах осуществления MBM содержит ABD к CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-27.

В дополнение к наборам CDR, описанным в таблицах 3B-3D (т. е. набору из шести CDR для каждого из CD3-1 - CD3-127), в настоящем изобретении предусмотрены варианты наборов CDR. В одном варианте осуществления набор из 6 CDR может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных изменений по сравнению с набором CDR, описанным в таблицах 3B-3D, при условии, что ABD к CD3 все еще сохраняет способность связываться с антигеном-мишенью, как измерено с помощью по меньшей мере одного из анализа Biacore, анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и/или анализа BLI (биослойная интерферометрия, например, анализ Octet).

В дополнение к вариабельным доменам тяжелой цепи и вариабельным доменам легкой цепи, раскрытым в таблице 3A, которые образуют ABD для CD3, в настоящем изобретении предусмотрены варианты VH- и VL-доменов. В одном варианте осуществления каждый вариант VH- и VL-доменов может содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных изменений по сравнению с VH- и VL-доменом, указанными в таблице 3A, при условии, что ABD все еще сохраняет способность связываться с антигеном-мишенью, как измерено с помощью по меньшей мере одного из анализа Biacore, анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и/или анализа BLI (биослойная интерферометрия, например, анализ Octet). В другом варианте осуществления варианты VH и VL по меньшей мере на 90, 95, 97, 98 или 99% идентичны соответствующим VH или VL, раскрытым в таблице 3A, при условии, что ABD все еще сохраняет способность связываться с антигеном-мишенью, как измерено с помощью по меньшей мере одного из анализа Biacore, анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и/или анализа BLI (биослойная интерферометрия, например, анализ Octet).

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с CD3 человека, основан на отличной от иммуноглобулина молекуле, и вместо этого получен из каркасного белка, отличного от антитела, например, из одного из каркасных белков, отличных от антител, описанных в разделе 7.3.2. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с CD3 человека, включает аффилин-144160, который описан в WO 2017/013136.

Аффилин-144160 имеет следующую аминокислотную последовательность:

MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQWLWFAGKQLEDGRT LSDYNIQKESTLKLWLVDKAAMQIFVYTRTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPD QQRLIWAGKQLEDGRTLSDYNIALESGLHLVLRLRAA (SEQ ID NO:415)

7.3.3.2. ABD к TCR-α/β

MBM могут содержать ABD, который специфически связывается с α-цепью TCR, β-цепью TCR или димером TCR-αβ. Иллюстративные антитела к TCRα/β известны (см., например, US 2012/0034221; Borst et al., 1990, Hum Immunol. 29(3):175-88 (в которых описано антитело BMA031)). Последовательности VH, VL и CDR по Kabat из антитела BMA031 предусмотрены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

Последовательности BMA031

Домен	**Последовательность**	**SEQ ID NO:**
BMA031 CDR-H1	KASGYKFTSYVMH	416
BMA031 CDR-H2	YINPYNDVTKYNEKFK	417
BMA031 CDR-H3	GSYYDYDGFVY	418
BMA031 CDR-L1	SATSSVSYMH	419
BMA031 CDR-L2	DTSKLAS	324
BMA031 CDR-L3	QQWSSNPLT	353
BMA031 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQKP GQGLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELS SLTSEDSAVHYCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTVSA	420
BMA031 VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSP KRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC QQWSSNPLTFGAGTKLELK	421

В одном варианте осуществления ABD к TCR может содержать последовательности CDR из антитела BMA031. В других вариантах осуществления ABD к TCR может содержать последовательности VH и VL из антитела BMA031.

7.3.3.3. ABD к TCR-γ/δ

МВМ могут содержать ABD, который специфически связывается с γ цепью TCR, δ цепью TCR или димером TCR-γδ. Иллюстративные антитела к TCR-γ/δ известны (см., например, патент США № 5980892 (в котором описано δTCS1, полученное с помощью гибридомы, депонированной в ATCC под номером доступа HB 9578)).

7.4. Соединители

Предполагается, что BCMA-связывающие молекулы в некоторых случаях могут содержать пары ABD или цепей ABD (например, компонент VH-CH1 или VL-CL из Fab), непосредственно соединенные друг с другом, например, в виде слитого белка без линкера. Например, BCMA-связывающие молекулы содержат соединительные фрагменты, связывающие отдельные ABD или цепи ABD. Применение соединительных фрагментов может улучшать связывание мишени, например, посредством повышения гибкости ABD в BCMA-связывающей молекуле и, таким образом, снижения стерического несоответствия. ABD или цепи ABD могут быть соединены друг с другом посредством, например, Fc-доменов (при этом каждый Fc-домен представляет собой пару ассоциированных Fc-участков) и/или линкеров для ABD. При применении Fc-доменов будет, как правило, требоваться применение шарнирных участков в качестве соединителей для ABD или цепей ABD для оптимального связывания антигена. Таким образом, термин "соединитель" охватывает без ограничения Fc-участки, Fc-домены и шарнирные участки.

Соединители могут быть выбраны или модифицированы, например, для увеличения или уменьшения биологического периода полужизни BCMA-связывающей молекулы. Например, для уменьшения биологического периода полужизни одна или несколько аминокислотных мутаций могут быть введены в участок области контакта доменов CH2-CH3 фрагмента Fc-шарнирный фрагмент таким образом, чтобы BCMA-связывающая молекула, содержащая фрагмент, характеризовалась ухудшенным связыванием со стафилококковым белком A (SpA) по сравнению со связыванием нативного домена Fc-шарнирный участок с SpA. Данный подход более подробно описан в патенте США № 6165745 под авторством Ward et al. В качестве альтернативы, BCMA-связывающая молекула может быть модифицирована для увеличения ее биологического периода полужизни. Например, можно вводить одну или несколько из следующих мутаций: T252L, T254S, T256F, как описано в патенте США № 6277375, выданном Ward. В качестве альтернативы, для увеличения биологического периода полужизни BCMA-связывающую молекулу можно изменять в пределах CH1- или CL-участка таким образом, чтобы она содержала эпитоп связывания рецептора реутилизации, взятый из двух петель CH2-домена Fc-участка IgG, как описано в патентах США №№ 5869046 и 6121022 за авторством Presta et al.

Примеры Fc-доменов (образованных посредством спаривания двух Fc-участков), шарнирных участков и линкеров для ABD описаны в разделах 7.4.1, 7.4.2 и 7.4.3 соответственно.

7.4.1. Fc-домены

BCMA-связывающие молекулы могут содержать Fc-домен, полученный из любого подходящего вида. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из человеческого Fc-домена.

Fc-домен может быть получен из антитела любого подходящего класса, включая IgA (включая подклассы IgA1 и IgA2), IgD, IgE, IgG (включая подклассы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) и IgM. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из IgG1. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из IgG4.

В нативном антителе Fc-участки, как правило, являются идентичными, но для цели получения полиспецифических связывающих молекул, например, MBM по настоящему изобретению, Fc-участки могут быть преимущественно отличающимися для обеспечения возможности гетеродимеризации, которая описана в разделе 7.4.1.5 ниже.

Как правило, каждый Fc-участок содержит два или три константных домена тяжелой цепи или состоит из них.

В нативных антителах Fc-участок IgA, IgD и IgG состоит из двух константных доменов тяжелой цепи (CH2 и CH3), и Fc-участок IgE и IgM состоит из трех константных доменов тяжелой цепи (CH2, CH3 и CH4). Они димеризуются с образованием Fc-домена.

В настоящем изобретении Fc-участок может содержать константные домены тяжелой цепи из одного или нескольких различных классов антител, например, одного, двух или трех различных классов.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG1.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG2.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG3.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG4.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит CH4-домен из IgM. CH4-домен IgM, как правило, расположен на C-конце CH3-домена.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG, и CH4-домен, полученный из IgM.

Следует понимать, что константные домены тяжелой цепи для применения для получения Fc-участка для BCMA-связывающих молекул по настоящему изобретению могут включать варианты встречающихся в природе константных доменов, описанных выше. Такие варианты могут содержать одну или несколько аминокислотных вариаций по сравнению с константными доменами дикого типа. В одном примере Fc-участок по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один константный домен, который отличается по последовательности от константного домена дикого типа. Следует понимать, что варианты константных доменов могут быть более длинными или более

короткими, чем константный домен дикого типа. Например, варианты константных доменов на по меньшей мере 60% идентичны константному домену дикого типа или сходны с ним. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 70% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 75% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 80% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 85% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 90% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 95% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 99% идентичными или сходными. Иллюстративные варианты Fc описаны в разделах 7.4.1.1-7.4.1.5 ниже.

IgM и IgA встречаются в природе у людей в виде ковалентных мультимеров общего звена антитела H2L2. IgM встречается в виде пентамера, если он содержит в своем составе J-цепь, или в виде гексамера, если он лишен J-цепи. IgA встречается в виде мономерных и димерных форм. Тяжелые цепи IgM и IgA имеют 18-аминокислотное удлинение С-концевого константного домена, известное как хвостовая часть. Хвостовая часть содержит остаток цистеина, который образует дисульфидную связь между тяжелыми цепями в полимере и, как полагают, играет важную роль при полимеризации. Хвостовая часть также содержит сайт гликозилирования. В определенных вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению не содержат хвостовую часть.

Fc-домены, которые включены в состав BCMA-связывающих молекул по настоящему изобретению, могут содержать одну или несколько модификаций, которые изменяют одно или несколько функциональных свойств белков, таких как период полужизни в сыворотке крови, фиксация комплемента, связывание с Fc-рецепторами и/или антиген-зависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, BCMA-связывающая молекула может быть химически модифицирована (например, к BCMA-связывающей молекуле могут быть присоединены один или несколько химических фрагментов) или быть модифицирована с изменением ее гликозилирования снова для изменения одного или нескольких функциональных свойств BCMA-связывающей молекулы.

Эффекторная функция молекулы антитела включает комплемент-опосредованную эффекторную функцию, которая опосредована, например, связыванием компонента C1 комплемента с антителом. Активация комплемента важна для опсонизации и прямого лизиса патогенов. Кроме того, она стимулирует воспалительный ответ посредством привлечения фагоцитов к месту активации комплемента и их активации. Эффекторная функция включает эффекторную функцию, опосредованную Fc-рецептором (FcR), которая может запускаться при связывании константных доменов антитела с Fc-рецептором (FcR). При опосредованном комплексом антиген-антитело перекрестном

связывании Fc-рецепторов на поверхностях эффекторных клеток запускается ряд важных и разнообразных биологических реакций, в том числе поглощение и разрушение частиц, покрытых антителами, выведение иммунных комплексов, лизис клеток-мишеней, покрытых антителами, клетками-киллерами (называемый антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью или ADCC), высвобождение медиаторов воспаления, перенос через плаценту и контроль выработки иммуноглобулинов.

Fc-участки могут быть изменены посредством замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка на другой аминокислотный остаток для изменения эффекторных функций. Например, одну или несколько аминокислот можно заменить на другой аминокислотный остаток таким образом, чтобы Fc-участок характеризовался измененной аффинностью в отношении эффекторного лиганда. Эффекторный лиганд, аффинность в отношении которого изменяют, может представлять собой, например, Fc-рецептор или компонент C1 комплемента. Данный подход описан, например, в патентах США №№ 5624821 и 5648260, оба под авторством Winter et al. Модифицированные Fc-участки также способны изменять связывание C1q и/или снижать или устранять комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC). Данный подход описан, например, в патенте США № 6194551 за авторством Idusogie et al. Модифицированные Fc-участки также способны изменять способность Fc-участка к фиксации комплемента. Данный подход описан, например, в PCT-публикации WO 94/29351 за авторством Bodmer et al. Аллотипические аминокислотные остатки включают без ограничения константный участок тяжелой цепи подклассов IgG1, IgG2 и IgG3, а также константный участок легкой цепи изотипа каппа, как описано в Jefferis et al., 2009, MAbs, 1:332-338.

Fc-участки также могут быть модифицированы для "подавления" эффекторной функции, например, для снижения или устранения способности BCMA-связывающей молекулы опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). Это может быть достигнуто, например, путем введения мутации в Fc-участок. Такие мутации были описаны в данной области техники: LALA и N297A (Strohl, 2009, Curr. Opin. Biotechnol. 20(6):685-691); а также D265A (Baudino et al., 2008, J. Immunol. 181: 6664-69; Strohl, выше). Примеры антител IgG1 с подавленной активностью Fc включают так называемый мутантный вариант LALA, содержащий мутации L234A и L235A в аминокислотной последовательности Fc IgG1. Другой пример антитела IgG1 с подавленной активностью содержит мутацию D265A. Другой пример антитела IgG1 с подавленной активностью включает так называемый мутантный вариант DAPA, содержащий мутации D265A и P329A в аминокислотной последовательности Fc IgG1. Другое антитело IgG1 с подавленной активностью содержит мутацию N297A, которая приводит к образованию агликозилированных/негликозилированных антител.

Fc-участки могут быть модифицированы для повышения способности BCMA-связывающей молекулы, содержащей Fc-участок, опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз

(ADCP), например, посредством модификации одного или нескольких аминокислотных остатков с повышением аффинности BCMA-связывающей молекулы в отношении активирующего Fcγ-рецептора или снижением аффинности BCMA-связывающей молекулы в отношении ингибирующего Fcγ-рецептора. Активирующие Fcγ-рецепторы человека включают FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIIa и FcγRIIIb, а ингибирующий Fcγ-рецептор человека включает FcγRIIb. Данный подход описан, например, в PCT-публикации WO 00/42072 авторства Presta. Кроме того, сайты связывания на IgG1 человека для FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcRn были картированы, и были описаны варианты с улучшенным связыванием (см. Shields et al., J. Biol. Chem. 276:6591-6604, 2001). Была описана оптимизация Fc-опосредованных эффекторных функций моноклональных антител, как, например, увеличение функции ADCC/ADCP (см. Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691). Мутации, которые способны усиливать функцию ADCC/ADCP, включают одну или несколько мутаций, выбранных из G236A, S239D, F243L, P247I, D280H, K290S, R292P, S298A, S298D, S298V, Y300L, V305I, A330L, I332E, E333A, K334A, A339D, A339Q, A339T и P396L (все положения согласно нумерации EU).

Fc-участки также могут быть модифицированы для повышения способности BCMA-связывающей молекулы опосредовать ADCC и/или ADCP, например, посредством модификации одной или нескольких аминокислот с повышением аффинности BCMA-связывающей молекулы в отношении активирующего рецептора, который, как правило, не будет распознаваться исходной BCMA-связывающей молекулой, такого как FcαRI. Данный подход описан, например, в Borrok et al., 2015, mAbs. 7(4):743-751.

Соответственно, в определенных аспектах BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут содержать Fc-домены с измененной эффекторной функцией, такой как, без ограничения, связывание с Fc-рецепторами, такими как FcRn или лейкоцитарные рецепторы (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.1), связывание с комплементом (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.2), модифицированной архитектурой дисульфидных связей (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.3) или измененными паттернами гликозилирования (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.4). Fc-домены также можно изменять таким образом, чтобы они содержали модификации, которые улучшают технологичность получения асимметричных BCMA-связывающих молекул, например, посредством обеспечения возможности гетеродимеризации, которая заключается в предпочтительном спаривании неидентичных Fc-участков по сравнению с идентичными Fc-участками. Гетеродимеризация позволяет получать BCMA-связывающие молекулы, в которых различные ABD соединены друг с другом посредством Fc-домена, содержащего Fc-участки, которые отличаются по последовательности. Примеры стратегий гетеродимеризации проиллюстрированы в разделе 7.4.1.5 (и в его подразделах).

Следует понимать, что любые модификации, описанные в разделах 7.4.1.1-7.4.1.5, можно комбинировать любым подходящим образом для достижения необходимых функциональных свойств и/или комбинировать с другими модификациями для изменения

свойств BCMA-связывающих молекул.

7.4.1.1. Fc-домены с измененным связыванием FcR

Fc-домены BCMA-связывающих молекул способны демонстрировать измененное связывание с одним или несколькими Fc-рецепторами (FcR) по сравнению с соответствующим нативным иммуноглобулином. Связывание с любым конкретным Fc-рецептором может быть повышенным или пониженным. В одном варианте осуществления Fc-домен содержит одну или несколько модификаций, которые изменяют его профиль связывания с Fc-рецепторами.

Клетки человека могут экспрессировать ряд мембраносвязанных FcR, выбранных из FcαR, FcεR, FcγR, FcRn и гликановых рецепторов. Некоторые клетки также способны к экспрессии растворимого FcR (эктодомена) (Fridman et al., 1993, J Leukocyte Biology 54: 504-512). FcγR могут дополнительно подразделять по аффинности связывания IgG (высокая/низкая) и биологическому эффекту (активирующие/ингибирующие). Общепризнанно, что FcγRI человека представляет собой единственный рецептор с "высокой аффинностью", тогда как все остальные считаются рецепторами с аффинностью от средней до низкой. FcγRIIb представляет собой единственный рецептор с "ингибирующими" функциональными свойствами благодаря своему внутриклеточному ITIM-мотиву, тогда как все остальные считаются "активирующими" рецепторами благодаря ITAM-мотивам или спариванию с общей γ-цепью FcγR. FcγRIIIb также уникален тем, что, хотя он и является активирующим, он ассоциирует с клеткой посредством GPI-якоря. В целом, у людей экспрессируются шесть "стандартных" FcγR: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa и FcγRIIIb. В дополнение к этим последовательностям существует большое количество последовательностей или аллотипических вариантов, распространенных в этих семействах. Было обнаружено, что некоторые из них имеют важное функциональное значение и поэтому иногда считаются самостоятельными подтипами рецепторов. Примеры включают $Fc\gamma RIIa^{H134R}$, $Fc\gamma RIIb^{I190T}$, $Fc\gamma RIIIa^{F158V}$, $Fc\gamma RIIIb^{NA1}$, $Fc\gamma RIIIb^{NA2}$ и $Fc\gamma RIII^{SH}$. Было показано, что каждая последовательность рецептора имеет различные значения аффинности для 4 подклассов IgG: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 (Bruhns, 1993, Blood 113:3716-3725). Другие виды имеют несколько иные количества и функциональные свойства FcγR, при этом мышиная система является на сегодняшний день наиболее хорошо изученной и содержит 4 FcγR: FcγRI, FcγRIIb, FcγRIII, FcγRIV (Bruhns, 2012, Blood 119:5640-5649). FcγRI человека на клетках обычно считается "занятым" мономерным IgG при нормальных условиях в сыворотке крови вследствие его аффинности к IgG1/IgG3/IgG4 (приблизительно 10^{-8} М) и концентрации этих IgG в сыворотке крови (приблизительно 10 мг/мл). Следовательно, клетки, несущие FcγRI на своей поверхности, считаются способными к "скринингу" или "отбору образцов" из их антигенного окружения опосредованно с помощью связанного полиспецифического IgG. Другие рецепторы, имеющие более низкие значения аффинности к подклассам IgG (в диапазоне от приблизительно 10^{-5} до 10^{-7} М), обычно считаются "незанятыми". Следовательно, низкоаффинные рецепторы по своей природе

чувствительны к выявлению иммунных комплексов, образованных при участии антител, и активации ими. Увеличенная плотность Fc в иммунных комплексах антител приводит к увеличению функциональной аффинности авидности связывания с низкоаффинным FcγR. Это было продемонстрировано in vitro с применением ряда способов (Shields et al., 2001, J Biol Chem 276(9):6591-6604; Lux et al., 2013, J Immunol 190:4315-4323). Это также считается одним из основных механизмов действия при применении антител к RhD для лечения ITP у людей (Crow, 2008, Transfusion Medicine Reviews 22:103-116).

Множество типов клеток экспрессируют множество типов FcγR, и поэтому связывание IgG или иммунного комплекса антител с клетками, несущими FcγR, может иметь множественные и сложные результаты в зависимости от биологического контекста. Говоря наиболее просто, клетки могут получать активирующий, ингибирующий либо смешанный сигнал. Это может приводить к таким событиям, как фагоцитоз (например, в случае с макрофагами и нейтрофилами), процессирование антигена (например, в случае с дендритными клетками), снижение выработки IgG (например, в случае с B-клетками) или дегрануляция (например, в случае с нейтрофилами, тучными клетками). Существуют данные, подтверждающие, что ингибирующий сигнал от FcγRIIb может преобладать над активирующими сигналами (Proulx, 2010, Clinical Immunology 135:422-429).

Существует ряд полезных замен в Fc, которые можно осуществлять для изменения связывания с одним или несколькими FcγR-рецепторами. Могут быть полезны замены, которые приводят к повышению степени связывания, а также к снижению степени связывания. Например, известно, что повышение степени связывания с FcγRIIIa обычно приводит к повышению ADCC (антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности, клеточноопосредованной реакции, где неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени). Аналогичным образом, в некоторых обстоятельствах также может быть полезным снижение степени связывания с FcγRIIb (ингибирующий рецептор). Аминокислотные замены, которые находят применение в настоящем изобретении, включают замены, перечисленные в US 2006/0024298 (в частности на фиг. 41), US 2006/0121032, US 2006/0235208 и US 2007/0148170. Конкретные варианты, которые находят применение, включают без ограничения , 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V и 299T.

FcRn играет решающую роль при поддержании длительного периода полужизни IgG в сыворотке крови взрослых и детей. Рецептор связывает IgG в подкисленных везикулах (pH<6,5), защищая молекулу IgG от деградации и затем высвобождая ее в кровь при более высоком pH, составляющем 7,4.

FcRn отличается от лейкоцитарных Fc-рецепторов и вместе с этим имеет структурное сходство с молекулами MHC I класса. Он представляет собой гетеродимер, состоящий из цепи β_2-микроглобулина, нековалентно присоединенной к мембраносвязанной цепи, которая содержит три внеклеточных домена. Один из этих

доменов, включая углеводную цепь, вместе с β_2-микроглобулином взаимодействует с сайтом между CH2- и CH3-доменами Fc. Взаимодействие включает образование солевых мостиков с остатками гистидина в IgG, которые являются положительно заряженными при pH<6,5. При более высоком pH остатки His теряют свои положительные заряды, взаимодействие FcRn-IgG ослабляется, и IgG диссоциирует.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен, который связывается с FcRn человека.

В одном варианте осуществления Fc-домен содержит Fc-участки (например, один или два), содержащие остаток гистидина в положении 310 и в некоторых случаях также в положении 435. Эти остатки гистидина важны для связывания FcRn человека. В одном варианте осуществления остатки гистидина в положениях 310 и 435 представляют собой нативные остатки, т. е. положения 310 и 435 не являются модифицированными. В качестве альтернативы, один или оба из этих остатков гистидина могут присутствовать в результате модификации.

BCMA-связывающие молекулы могут содержать один или несколько Fc-участков, которые изменяют степень связывания Fc с FcRn. Изменение степени связывания может представлять собой повышение степени связывания или снижение степени связывания.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором по меньшей мере один Fc-участок (и необязательно оба) содержит одну или несколько таких модификаций, при которых он связывается с FcRn с большей аффинностью и авидностью, чем соответствующий нативный иммуноглобулин.

Замены Fc, которые повышают степень связывания с FcRn-рецептором и увеличивают период полужизни в сыворотке крови, описаны в US 2009/0163699, включая без ограничения 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I или V/434S, 436V/428L и 259I/308F/428L.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 250 на остаток глутамина (T250Q).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 252 на остаток тирозина (M252Y).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 254 на остаток треонина (S254T).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 256 на остаток глутаминовой кислоты (T256E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 307 на остаток аланина (T307A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 307 на остаток пролина (T307P).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток цистеина (V308C).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены

остатка валина в положении 308 на остаток фенилаланина (V308F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток пролина (V308P).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутамина в положении 311 на остаток аланина (Q311A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутамина в положении 311 на остаток аргинина (Q311R).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 428 на остаток лейцина (M428L).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка гистидина в положении 433 на остаток лизина (H433K).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагина в положении 434 на остаток фенилаланина (N434F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагина в положении 434 на остаток тирозина (N434Y).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 252 на остаток тирозина, остатка серина в положении 254 на остаток треонина и остатка треонина в положении 256 на остаток глутаминовой кислоты (M252Y/S254T/T256E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток пролина и остатка аспарагина в положении 434 на остаток тирозина (V308P/N434Y).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 252 на остаток тирозина, остатка серина в положении 254 на остаток треонина, остатка треонина в положении 256 на остаток глутаминовой кислоты, остатка гистидина в положении 433 на остаток лизина и остатка аспарагина в положении 434 на остаток фенилаланина (M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для изменения степени связывания FcRn.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько таких модификаций, при которых Fc-домен связывается с FcRn с более низкой аффинностью и авидностью, чем соответствующий нативный иммуноглобулин.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит любой аминокислотный остаток, отличный от гистидина, в положении 310 и/или положении 435.

BCMA-связывающая молекула может содержать Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые повышают его степень связывания с FcγRIIb. FcγRIIb является единственным ингибирующим рецептором у людей и единственным Fc-рецептором, обнаруживаемым на B-клетках.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены

остатка пролина в положении 238 на остаток аспарагиновой кислоты (P238D).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 258 на остаток аланина (E258A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 267 на остаток аланина (S267A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 267 на остаток глутаминовой кислоты (S267E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 328 на остаток фенилаланина (L328F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 258 на остаток аланина и остатка серина в положении 267 на остаток аланина (E258A/S267A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 267 на остаток глутаминовой кислоты и остатка лейцина в положении 328 на остаток фенилаланина (S267E/L328F).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для повышения степени связывания FcγRIIb.

В одном варианте осуществления предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, содержащие Fc-домены, которые проявляют уменьшение степени связывания с FcγR.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые снижают степень связывания Fc с FcγR.

Fc-домен может быть получен из IgG1.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 234 на остаток аланина (L234A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глицина в положении 236 на остаток аргинина (G236R).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина (N297A) или остаток глутамина (N297Q).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 298 на остаток аланина (S298A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 328 на остаток аргинина (L328R).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 234 на остаток аланина и остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (L234A/L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены

остатка фенилаланина в положении 234 на остаток аланина и остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (F234A/L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глицина в положении 236 на остаток аргинина и остатка лейцина в положении 328 на остаток аргинина (G236R/L328R).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для снижения степени связывания FcγR.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые снижают степень связывания Fc с FcγRIIIa без влияния на связывание Fc с FcγRII.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 239 на остаток аланина (S239A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 269 на остаток аланина (E269A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 293 на остаток аланина (E293A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка тирозина в положении 296 на остаток фенилаланина (Y296F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 303 на остаток аланина (V303A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аланина в положении 327 на остаток глицина (A327G).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лизина в положении 338 на остаток аланина (K338A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагиновой кислоты в положении 376 на остаток аланина (D376A).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для снижения степени связывания FcγRIIIa.

Варианты Fc-участков с пониженной степенью связывания с FcR могут быть названы "вариантами с устранением связывания с FcγR", "вариантами с подавлением связывания с FcγR" или вариантами "Fc с нокаутом (FcKO или KO)". Для некоторых путей терапевтического применения желательно снизить степень связывания или устранить нормальное связывание Fc-домена с одним или несколькими или всеми из Fcγ-рецепторов (например, FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa), чтобы избежать дополнительных механизмов действия. То есть, например, во многих вариантах осуществления, особенно при применении BBM, которые моновалентно связывают CD3, обычно желательно устранять связывание FcγRIIIa для элиминирования или значительного снижения активности ADCC. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из Fc-участков BCMA-связывающих молекул, описанных в данном документе, содержит один или несколько вариантов с устранением связывания с Fcγ-

рецепторами. В некоторых вариантах осуществления оба Fc-участка содержат один или несколько вариантов с устранением связывания с Fcγ-рецепторами. Эти варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами показаны в таблице 5, и каждый из них может быть независимо и необязательно включен или исключен, причем в некоторых аспектах используют варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, выбранные из группы, состоящей из G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G и E233P/L234V/L235A/G236del ("del" означает делецию, например G236del относится к делеции глицина в положении 236). Следует отметить, что варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, упоминаемые в данном документе, устраняют связывание FcγR, но, как правило, не связывание FcRn.

ТАБЛИЦА 5

Варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами

Вариант	Вариант(варианты), продолжение
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая BCMA-связывающая молекула по настоящему изобретению содержит первый Fc-участок и второй Fc-участок. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок и/или второй Fc-участок могут содержать следующие мутации: E233P, L234V, L235A, G236del и S267K.

Fc-домен человеческого IgG1 характеризуется самой высокой степенью связывания с Fcγ-рецепторами и, таким образом, можно использовать варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, когда константный домен (или Fc-домен) в остове гетеродимерного антитела представляет собой IgG1.

В качестве альтернативы или в дополнение к вариантам с устранением связывания с Fcγ-рецепторами на фоне IgG1, мутации в положении гликозилирования 297, например замена остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина (N297A) или остаток глутамина (N297Q), способны, например, в значительной степени устранять связывание с FcγRIIIa. Человеческие IgG2 и IgG4 обладают естественной пониженной степенью связывания с Fcγ-рецепторами и, таким образом, эти остовы можно использовать с вариантами с устранением связывания с Fcγ-рецепторами или без них.

7.4.1.2. Fc-домены с изменением степени связывания с комплементом

BCMA-связывающие молекулы могут содержать Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые изменяют степень связывания Fc с комплементом. Изменение степени связывания комплемента может представлять собой повышение степени связывания или снижение степени связывания.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит одну или несколько модификаций, которые снижают его степень связывания с C1q. Инициация классического пути активации системы комплемента начинается со связывания гексамерного белка C1q с CH2-доменом IgG и IgM, связанных с антигеном.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций для снижения степени связывания Fc с C1q.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 234 на остаток аланина (L234A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 235 на остаток глутаминовой кислоты (L235E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глицина в положении 237 на остаток аланина (G237A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лизина в положении 322 на остаток аланина (K322A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка пролина в положении 331 на остаток аланина (P331A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены

остатка пролина в положении 331 на остаток серина (P331S).

В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен, полученный из IgG4. IgG4 по своей природе характеризуется более низким профилем активации комплемента, чем IgG1, но также более слабым связыванием FcγR. Таким образом, в одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула содержит Fc-домен IgG4 и также содержит одну или несколько модификаций, которые повышают степень связывания FcγR.

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для снижения степени связывания C1q.

7.4.1.3. Fc-домены с измененной архитектурой дисульфидных связей

BCMA-связывающая молекула может содержать Fc-домен, содержащий одну или несколько модификаций для создания и/или удаления остатка цистеина. Остатки цистеина играют важную роль в самопроизвольной сборке полиспецифических связывающих молекул на основе Fc посредством образования дисульфидных мостиков между отдельными парами полипептидных мономеров. Таким образом, посредством изменения количества и/или положения остатков цистеина возможно модифицировать структуру BCMA-связывающей молекулы для получения белка с улучшенными терапевтическими свойствами.

BCMA-связывающая молекула по настоящему изобретению может содержать Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка, например, оба Fc-участка, содержат остаток цистеина в положении 309. В одном варианте осуществления остаток цистеина в положении 309 образован посредством модификации, например, в случае Fc-домена, полученного из IgG1, остаток лейцина в положении 309 заменен на остаток цистеина (L309C) в случае Fc-домена, полученного из IgG2, остаток валина в положении 309 заменен на остаток цистеина (V309C).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток цистеина (V308C).

В одном варианте осуществления две дисульфидные связи в шарнирном участке удаляют посредством мутации коровой последовательности CPPC шарнирного участка (SEQ ID NO:422) с заменой на SPPS (SEQ ID NO:423).

7.4.1.4. Fc-домены с измененным гликозилированием

В определенных аспектах предусмотрены BCMA-связывающие молекулы с улучшенной технологичностью получения, которые содержат меньше сайтов гликозилирования, чем соответствующий иммуноглобулин. Такие белки характеризуются менее сложными паттернами посттрансляционного гликозилирования, и, таким образом, их получение является более простым и менее дорогостоящим.

В одном варианте осуществления сайт гликозилирования в CH2-домене удален посредством замены остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина (N297A) или остаток глутамина (N297Q). В дополнение к улучшенной технологичности получения эти агликозилированные мутантные варианты также характеризуются пониженной степенью

связывания FcγR, как описано в данном документе выше.

В некоторых вариантах осуществления может быть получена BCMA-связывающая молекула, которая характеризуется измененным типом гликозилирования, такая как гипофукозилированное антитело, содержащее пониженные количества фукозильных остатков, или антитело, характеризующееся повышенным содержанием структур с остатком GlcNAc в точке ветвления. Было продемонстрировано, что такие измененные паттерны гликозилирования повышают способность антител к ADCC. Такие модификации углеводов можно осуществлять, например, посредством экспрессии BCMA-связывающей молекулы в клетке-хозяине с измененным механизмом гликозилирования. Клетки с измененным механизмом гликозилирования были описаны в данной области техники, и их можно применять в качестве клеток-хозяев, в которых экспрессируются BCMA-связывающие молекулы, за счет чего обеспечивается получение BCMA-связывающих молекул с измененным гликозилированием. Например, в EP 1176195 под авторством Hang et al. описывается линия клеток с функциональным нарушением гена FUT8, который кодирует фукозилтрансферазу, благодаря чему антитела, которые экспрессируются в такой линии клеток, проявляют гипофукозилирование. В PCT-публикации WO 03/035835 под авторством Presta описывается вариант линии клеток CHO - клетки Lecl3 с пониженной способностью к присоединению фукозы к Asn(297)-связанным углеводам, что также приводит к гипофукозилированию антител, которые экспрессируются в такой клетке-хозяине (см. также Shields et al., 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740). В PCT-публикации WO 99/54342 под авторством Umana et al. описываются линии клеток, сконструированные для экспрессии гликозилтрансфераз, модифицирующих гликопротеины (например, бета-(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III (GnTIII)), благодаря чему антитела, которые экспрессируются в сконструированных линиях клеток, демонстрируют повышенное содержание структур с остатком GlcNAc в точке ветвления, что приводит к повышению активности ADCC у антител (см. также Umana et al., Nat. Biotech. 17:176-180, 1999).

7.4.1.5. Гетеродимеризация Fc

Множество форматов полиспецифических молекул подразумевают димеризацию между двумя Fc-участками, которые, в отличие от нативного иммуноглобулина, функционально связаны с неидентичными антигенсвязывающими доменами (или их частями, например, VH или VH-CH1 в Fab). Ненадлежащая гетеродимеризация двух Fc-участков с образованием Fc-домена всегда была препятствием для увеличения выхода необходимых полиспецифических молекул и представляет трудности для очистки. Множество подходов, доступных в данной области техники, можно применять для усиления димеразации Fc-участков, которые могут присутствовать в BCMA-связывающих молекулах (и в частности в MBM по настоящему изобретению), например, как раскрыто в EP 1870459A1; патенте США № 5582996; патенте США № 5731168; патенте США № 5910573; патенте США № 5932448; патенте США № 6833441; патенте США № 7183076; публикации заявки на патент США № 2006204493A1 и PCT-публикации №

WO2009/089004A1.

В настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, содержащие гетеродимеры Fc. Стратегии гетеродимеризации применяют для усиления димеризации Fc-участков, функционально связанных с разными ABD (или их частями, например, VH или VH-CH1 в Fab), и снижения димеризации Fc-участков, функционально связанных с одним и тем же ABD или его частью. Как правило, каждый Fc-участок в гетеродимере Fc содержит CH3-домен антитела. CH3-домены получают из константного участка антитела любого изотипа, класса или подкласса, а в некоторых случаях класса IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), как описано в предыдущем разделе.

Как правило, BCMA-связывающие молекулы содержат другие фрагменты антител в дополнение к CH3-доменам, такие как CH1-домены, CH2-домены, шарнирный домен, VH-домен(домены), VL-домен(домены), CDR и/или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления два гетерополипептида представляют собой две тяжелые цепи, образующие биспецифические или полиспецифические молекулы. Гетеродимеризация двух различных тяжелых цепей в CH3-доменах приводит к образованию необходимых антитела или антителоподобной молекулы, тогда как гомодимеризация идентичных тяжелых цепей приводит к снижению выхода необходимых антитела или молекулы. В иллюстративном варианте осуществления две или более гетерополипептидные цепи содержат две цепи, содержащие CH3-домены и образующие молекулы в любом из форматов полиспецифических молекул, описанных в настоящем изобретении выше. В одном варианте осуществления две гетерополипептидные цепи, содержащие CH3-домены, содержат модификации, которые содействуют гетеродимерной ассоциации полипептидов по сравнению с немодифицированными цепями. Различные примеры стратегий модификации предусмотрены ниже в таблице 6 и разделах 7.4.1.5.1-7.4.1.5.7.

ТАБЛИЦА 6

Стратегии гетеродимеризации Fc

№	СТРАТЕГИЯ	CH3-ДОМЕН 1	CH3-ДОМЕН 2	ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ
Fc 1	"Выступы в углубления" (Y-T)	T366Y	Y407T	Ridgway et al., 1996, Protein Eng 9:617-21
Fc 2	"Выступы в углубления" (CW-CSAV)	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	Atwell et al., 1997, J Mol Biol. 270(1):26-35; Merchant et al., 1998, Nat Biotechnol 16:677-681
Fc 3	HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	Moore et al., 2011, MAbs 3(6):546-57

Fc 4	ZW1 (VYAV-VLLW)	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	Von Kreudenstein et al., 2013, MAbs 5:646-54
Fc 5	Пары зарядов в CH3 (DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	Gunasekaran et al., 2010, J Biol Chem 285:19637-46
Fc 6	Пары зарядов в шарнирном участке IgG1 и CH3 (EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	Strop et al., 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 7	Пары зарядов в шарнирном участке IgG2 и CH3 (EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	Strop et al., 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 8	EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	Choi et al., 2013, Mol Cancer Ther 12:2748-59
Fc 9	EW-RVTS-S	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	Choi et al., 2015, Mol Immunol 65:377-83
Fc 10	Biclonic	366K (+351K)	351D или E или D в 349, 368, 349 или 349+355	Geuijen et al., 2014, Journal of Clinical Oncology 32:suppl:560
Fc 11	DuoBody (L-R)	F405L	K409R	Labrijn et al., 2013, Proc Natl Acad Sci USA 110:5145-50
Fc 12	SEEDbody	Химерная форма IgG/A	Химерная форма IgG/A	Davis et al., 2010, Protein Eng Des Sel 23:195-202
Fc 13	BEAT	Остатки из области контакта TCRα	Остатки из области контакта TCRβ	Moretti et al., 2013, BMC Proceedings 7(Suppl 6):O9
Fc 14	7.8.60 (DMA-	K360D, D399M,	E345R, Q347R,	Leaver-Fey et al.,

	RRVV)	Y407A	T366V, K409V	Structure 24:641-51
Fc 15	20.8.34 (SYMV-GDQA)	Y349S, K370Y, T366M, K409V	E356G, E357D, S364Q, Y407A	Leaver-Fey et al., Structure 24:641-51
Fc 16	Асимметричный вариант 12757	Отсутствует	Отсутствует	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 17	Асимметричный вариант 12758	L368D, K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 18	Асимметричный вариант 12759	L368D, K370S	S364K, E357L	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 19	Асимметричный вариант 12760	L368D, K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 20	Асимметричный вариант 12761	T411E, K360E, Q362E	D401K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 21	Асимметричный вариант 12496	L368E, K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 22	Асимметричный вариант 12511	K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 23	Асимметричный вариант 12840	L368E, K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 24	Асимметричный вариант 12841	K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 25	Асимметричный вариант 12894	L368E, K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 26	Асимметричный вариант 12895	K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 27	Асимметричный вариант 12896	L368E, K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 28	Асимметричный вариант 12901	K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 29	pI_ISO(-)	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, DEL447		Фигура 31 в US 2016/0355600

Fc 30	pI_(-)_изостерический_A	N208D, Q295E, N384D, Q418E, N421D		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 31	pI_(-)_изостерический_B	N208D, Q295E, Q418E, N421D		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 32	pI_ISO(+RR)	Q196K, I199T, P217R, P228R, N276K		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 33	pI_ISO(+)	Q196K, I199T, N276K		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 34	pI_(+)_изостерический_A	E269Q, E272Q, E283Q, E357Q,		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 35	pI_(+)_изостерический_B	E269Q, E272Q, E283Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 36	pI_(+)_изостерический_E269Q, E272Q	E269Q, E272Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 37	pI_(+)_изостерический_E269Q, E283Q	E269Q, E283Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 38	pI_(+)_изостерический_E2720, E283Q	E272Q, E283Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 39	pI_(+)_изостерический_E269Q	E269Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 40	Гетеродимеризация	F405A	T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 41	Гетеродимеризация	S364D	Y349K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 42	Гетеродимеризация	S364E	L368K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 43	Гетеродимеризация	S364E	Y349K	Фигура 30A в US 2016/0355600

Fc 44	Гетеродимеризация	S364F	K370G	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 45	Гетеродимеризация	S364H	Y349K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 46	Гетеродимеризация	S364H	Y349T	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 47	Гетеродимеризация	S364Y	K370G	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 48	Гетеродимеризация	T411K	K370E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 49	Гетеродимеризация	V397S, F405A	T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 50	Гетеродимеризация	K370R, T411K	K370E, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 51	Гетеродимеризация	L351E, S364D	Y349K, L351K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 52	Гетеродимеризация	L351E, S364E	Y349K, L351K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 53	Гетеродимеризация	L351E, T366D	L351K, T366K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 54	Гетеродимеризация	P395T, V397S, F405A	T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 55	Гетеродимеризация	S364D, K370G	S364Y, K370R	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 56	Гетеродимеризация	S364D, T394F	Y349K, F405A	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 57	Гетеродимеризация	S364E, F405A	Y349K, T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 58	Гетеродимеризация	S364E, F405S	Y349K, T394Y	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 59	Гетеродимеризация	S364E, T411E	Y349K, D401K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 60	Гетеродимеризация	S364H, D401K	Y349T, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600

Fc 61	Гетеродимеризация	S364H, F405A	Y349T, T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 62	Гетеродимеризация	S364H, T394F	Y349T, F405A	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 63	Гетеродимеризация	Y349C, S364E	Y349K, S354C	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 64	Гетеродимеризация	L351E, S364D, F405A	Y349K, L351K, T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 65	Гетеродимеризация	L351K, S364H, D401K	Y349T, L351E, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 66	Гетеродимеризация	S364E, T411E, F405A	Y349K, T394F, D401K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 67	Гетеродимеризация	S364H, D401K, F405A	Y349T, T394F, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 68	Гетеродимеризация	S364H, F405A, T411E	Y349T, T394F, D401K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 69	Гетеродимеризация	T411E, K360E, N390D	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 70	Гетеродимеризация	T411E, Q362E, N390D	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 71	Гетеродимеризация	T411E, Q347R	D401K, K360D	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 72	Гетеродимеризация	T411E, Q347R	D401K, K360E	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 73	Гетеродимеризация	T411E, K360	D401K, Q347K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 74	Гетеродимеризация	T411E, K360D	D401K, Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 75	Гетеродимеризация	T411E, K360E	D401K, Q347K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 76	Гетеродимеризация	T411E, K360E	D401K, Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 77	Гетеродимеризация	T411E, S364K	D401K, K370S	Фигура 30C в US 2016/0355600

Fc 78	Гетеродимеризация	T411E, K370S	D401K, S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 79	Гетеродимеризация	Q347E	E357Q	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 80	Гетеродимеризация	Q347E	E357Q, Q362K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 81	Гетеродимеризация	K360D, Q362E	Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 82	Гетеродимеризация	K360D, Q362E	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 83	Гетеродимеризация	K360D, Q362E	Q347R, D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 84	Гетеродимеризация	K360E, Q362E	Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 85	Гетеродимеризация	K360E, Q362E	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 86	Гетеродимеризация	K360E, Q362E	Q347R, D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 87	Гетеродимеризация	Q362E, N390D	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 88	Гетеродимеризация	Q347E, K360D	D401N	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 89	Гетеродимеризация	K360D	Q347R, N390K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 90	Гетеродимеризация	K360D	N390K, D401N	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 91	Гетеродимеризация	K360E	Y349H	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 92	Гетеродимеризация	K370S, Q347E	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 93	Гетеродимеризация	K370S, E357L	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 94	Гетеродимеризация	K370S, E357Q	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600

Fc 95	Гетеродимеризация	K370S, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 96	Гетеродимеризация	K370S, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 97	Гетеродимеризация	L368D, K370S, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 98	Гетеродимеризация	L368D, K370S, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 99	Гетеродимеризация	L368D, K370S, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 100	Гетеродимеризация	L368D, K370S, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 101	Гетеродимеризация	L368D, K370S, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 102	Гетеродимеризация	L368E, K370S, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 103	Гетеродимеризация	L368E, K370S, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 104	Гетеродимеризация	L368E, K370S, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 105	Гетеродимеризация	L368E, K370S, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 106	Гетеродимеризация	L368E, K370S, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 107	Гетеродимеризация	L368D, K370T, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 108	Гетеродимеризация	L368D, K370T, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 109	Гетеродимеризация	L368D, K370T, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 110	Гетеродимеризация	L368D, K370T, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 111	Гетеродимеризация	L368D, K370T, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600

Fc 112	Гетеродимеризация	L368E, K370T, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 113	Гетеродимеризация	L368E, K370T, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 114	Гетеродимеризация	L368E, K370T, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 115	Гетеродимеризация	L368E, K370T, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 116	Гетеродимеризация	L368E, K370T, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 117	Гетеродимеризация	T411E, Q362E	D401K, T411K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 118	Гетеродимеризация	T411E, N390D	D401K, T411K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 119	Гетеродимеризация	T411E, Q362E	D401R, T411R	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 120	Гетеродимеризация	T411E, N390D	D401R, T411R	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 121	Гетеродимеризация	Y407T	T366Y	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 122	Гетеродимеризация	F405A	T394W	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 123	Гетеродимеризация	T366Y, F405A	T394W, Y407T	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 124	Гетеродимеризация	T3665, L368A, Y407V	T366W	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 125	Гетеродимеризация	T366S, L368A, Y407V, Y349C	T366W, S354C	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 126	Гетеродимеризация	K392D, K409D	E356K, D399K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 127	Гетеродимеризация	K370D, K392D, K409D	E356K, E357K, D399K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 128	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q,	Q196K, L99T, P217R, P228R,	Фигура 30E в US 2016/0355600

		N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	N276K	
Fc 129	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 130	Гетеродимеризация	N384S, K392N, V397M, Q419E	N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 131	Гетеродимеризация	D221E, P228E, L368E	D221R, P228R, K409R	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 132	Гетеродимеризация	C220E, P228E, L368E	C220R, E224R, P228R, K409R	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 133	Гетеродимеризация	F405L	K409R	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 134	Гетеродимеризация	T366I, K392M, T394W	F405A, Y407V	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 135	Гетеродимеризация	T366V, K409F	L351Y, Y407A	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 136	Гетеродимеризация	T366A, K392E, K409F, T411E	D399R, S400R, Y407A	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 137	Гетеродимеризация	L351K	L351E	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 138	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q, Q419E, K447	Q196K, L199T, P217R, P228R, N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 139	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q, Q419E, K447	Q196K, I199T, N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 140	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E		Фигура 30E в US 2016/0355600

		DEL447		
Fc 141	Гетеродимеризация	N208D, Q295E N384D, Q418E N421D		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 142	Гетеродимеризация	N208D, Q295E Q418E, N421D		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 143	Гетеродимеризация	Q196K, I199T P217R, P228R N276K		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 144	Гетеродимеризация	Q196K, I199T N276K		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 145	Гетеродимеризация	E269Q, E272Q E283Q, E357Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 146	Гетеродимеризация	E269Q, E272Q E283Q,		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 147	Гетеродимеризация	E269Q, E272Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 148	Гетеродимеризация	E269Q, E283Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 149	Гетеродимеризация	E272Q, E283Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 150	Гетеродимеризация	E269Q		Фигура 30E в US 2016/0355600

7.4.1.5.1. Стерические варианты

BCMA-связывающие молекулы могут содержать одну или несколько, например, множество модификаций в одном или нескольких константных доменах Fc-домена, например, в CH3-доменах. В одном примере BCMA-связывающая молекула по настоящему изобретению содержит два полипептида, каждый из которых содержит константный домен тяжелой цепи антитела, например, CH2- или CH3-домен. В одном примере два константных домена тяжелой цепи, например, CH2- или CH3-домены BCMA-связывающей молекулы содержат одну или несколько модификаций, которые обеспечивают возможность гетеродимерной ассоциации между двумя цепями. В одном аспекте одна или несколько модификаций расположены в CH2-доменах двух тяжелых цепей. В одном аспекте одна или несколько модификаций расположены в CH3-доменах по меньшей мере двух полипептидов BCMA-связывающей молекулы.

Один механизм гетеродимеризации Fc обычно упоминается в данной области

техники как "выступы и углубления" или "выступы в углубления". Эти термины относятся к аминокислотным мутациям, которые создают стерические влияния, способствующие образованию гетеродимеров Fc вместо гомодимеров Fc, как описано, например, в Ridgway et al., 1996, Protein Engineering 9(7):617; Atwell et al., 1997, J. Mol. Biol. 270:26; патенте США № 8216805. Мутации типа "выступ в углубление" можно комбинировать с другими стратегиями для улучшения гетеродимеризации.

В одном аспекте одна или несколько модификаций в первом полипептиде BCMA-связывающей молекулы, содержащем константный домен тяжелой цепи, могут образовывать "выступ", и одна или несколько модификаций во втором полипептиде BCMA-связывающей молекулы образуют "углубление", так что гетеродимеризация полипептида BCMA-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи, приводит к тому, что "выступ" вступает в контакт (например, взаимодействует, например, CH2-домен первого полипептида взаимодействует с CH2-доменом второго полипептида, или CH3-домен первого полипептида взаимодействует с CH3-доменом второго полипептида) с "углублением". "Выступ" выступает над областью контакта первого полипептида BCMA-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи, и поэтому способен располагаться в компенсирующем "углублении" в области контакта со вторым полипептидом BCMA-связывающей молекулы, содержащим константный домен тяжелой цепи, чтобы таким образом стабилизировать гетеромультимер и, таким образом, способствовать, например, образованию гетеромультимера вместо образования гомомультимера. Выступ может существовать в исходной области контакта или может быть введен синтетически (например, посредством изменения нуклеиновой кислоты, кодирующей область контакта). Вводимыми остатками для образования выступа обычно являются встречающиеся в природе аминокислотные остатки, и они могут быть выбраны из аргинина (R), фенилаланина (F), тирозина (Y) и триптофана (W). В некоторых случаях выбирают триптофан и тирозин. В одном варианте осуществления исходный остаток для образования выпячивания имеет небольшой объем боковой цепи, такой как у аланина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, глицина, серина, треонина или валина.

"Углубление" содержит по меньшей мере одну боковую цепь аминокислоты, которая углублена в область контакта второго полипептида BCMA-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи и, следовательно, создает условия для размещения соответствующего "выступа" на прилегающей области контакта первого полипептида BCMA-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи. Углубление может существовать в исходной области контакта или может быть введено синтетически (например, посредством изменения нуклеиновой кислоты, кодирующей область контакта). Вводимыми остатками для образования углубления обычно являются встречающиеся в природе аминокислотные остатки, и они в некоторых случаях выбраны из аланина (A), серина (S), треонина (T) и валина (V). В одном варианте осуществления аминокислотный остаток представляет собой серин, аланин или треонин.

В другом варианте осуществления исходный остаток для образования углубления имеет большой объем боковой цепи, такой как у тирозина, аргинина, фенилаланина или триптофана.

В одном варианте осуществления первый CH3-домен модифицирован по остатку 366, 405 или 407 с образованием либо "выступа", либо "углубления" (как описано выше), и второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, модифицирован по остатку 407, если в первом CH3-домене модифицирован остаток 366, остатку 394, если в первом CH3-домене модифицирован остаток 405, или остатку 366, если в первом CH3-домене модифицирован остаток 407, с образованием "углубления" или "выступа", комплементарных "выступу" или "углублению" первого CH3-домена.

В другом варианте осуществления первый CH3-домен модифицирован по остатку 366, и второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, модифицирован по остаткам 366, 368 и/или 407 с образованием "углубления" или "выступа", комплементарного "выступу" или "углублению" первого CH3-домена. В одном варианте осуществления при модификации в первом CH3-домене вводится остаток тирозина (Y) в положении 366. В одном варианте осуществления модификация в первом CH3 представляет собой T366Y. В одном варианте осуществления при модификации в первом CH3-домене вводится остаток триптофана (W) в положении 366. В одном варианте осуществления модификация в первом CH3 представляет собой T366W. В некоторых вариантах осуществления модификация во втором CH3-домене, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, модифицированным в положении 366 (например, имеющим тирозин (Y) или триптофан (W), введенный в положение 366, например, содержащим модификацию T366Y или T366W), включает модификацию в положении 366, модификацию в положении 368 и модификацию в положении 407. В некоторых вариантах осуществления при модификации в положении 366 вводится остаток серина (S), при модификации в положении 368 вводится аланин (A), и при модификации в положении 407 вводится валин (V). В некоторых вариантах осуществления модификации включают T366S, L368A и Y407V. В одном варианте осуществления первый CH3-домен полиспецифической молекулы содержит модификацию T366Y, а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит модификации T366S, L368A и Y407V, или наоборот. В одном варианте осуществления первый CH3-домен полиспецифической молекулы содержит модификацию T366W, а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит модификации T366S, L368A и Y407V, или наоборот.

Дополнительные стерические или "асимметричные" (например, типа "выступ в углубление") модификации описаны в PCT-публикации № WO2014/145806 (например, на фигуре 3, фигуре 4 и фигуре 12 в WO2014/145806), PCT-публикации № WO2014/110601 и PCT-публикациях №№ WO 2016/086186, WO 2016/086189, WO 2016/086196 и WO 2016/182751. Пример KIH-варианта содержит первый константный домен цепи, содержащий модификации L368D и K370S, спаренный со вторым константным доменом

цепи, содержащим модификации S364K и E357Q.

Дополнительные пары модификаций типа "выступ в углубление", подходящие для применения в BCMA-связывающих молекулах по настоящему изобретению, дополнительно описаны, например, в WO1996/027011 и Merchant et al., 1998, Nat. Biotechnol., 16:677-681.

В дополнительных вариантах осуществления CH3-домены могут быть дополнительно модифицированы с введением пары остатков цистеина. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что введение пары остатков цистеина, способной к образованию дисульфидной связи, обеспечивает стабильность гетеродимеризующимся BCMA-связывающим молекулам, содержащим спаренные CH3-домены. В некоторых вариантах осуществления первый CH3-домен содержит цистеин в положении 354, а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит цистеин в положении 349. В некоторых вариантах осуществления первый CH3-домен содержит цистеин в положении 354 (например, содержит модификацию S354C) и тирозин (Y) в положении 366 (например, содержит модификацию T366Y), а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит цистеин в положении 349 (например, содержит модификацию Y349C), серин в положении 366 (например, содержит модификацию T366S), аланин в положении 368 (например, содержит модификацию L368A) и валин в положении 407 (например, содержит модификацию Y407V). В некоторых вариантах осуществления первый CH3-домен содержит цистеин в положении 354 (например, содержит модификацию S354C) и триптофан (W) в положении 366 (например, содержит модификацию T366W), а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит цистеин в положении 349 (например, содержит модификацию Y349C), серин в положении 366 (например, содержит модификацию T366S), аланин в положении 368 (например, содержит модификацию L368A) и валин в положении 407 (например, содержит модификацию Y407V).

Дополнительный механизм, который находит применение при получении гетеродимеров, иногда называют "направленным электростатическим взаимодействием", как описано в Gunasekaran et al., 2010, J. Biol. Chem. 285(25):19637. Это иногда упоминается в данном документе как "пары зарядов". В данном варианте осуществления используют электростатику для обеспечения асимметрии образования в сторону гетеродимеризации. Как будет понятно специалисту в данной области техники, они могут также оказывать влияние на pI и, следовательно, на очистку, и поэтому в некоторых случаях также могут рассматриваться pI-варианты. Однако поскольку их создавали для усиления гетеродимеризации и не использовали в качестве инструментов для очистки, их классифицируют как "стерические варианты". Они включают без ограничения D221E/P228E/L368E в паре с D221R/P228R/K409R и C220E/P228E/368E в паре с C220R/E224R/P228R/K409R.

Дополнительные варианты, которые можно комбинировать с другими вариантами, необязательно и независимо в любом количестве, такие как pI-варианты, описанные в

данном документе, или другие стерические варианты, которые показаны на фигуре 37 в US 2012/0149876.

В некоторых вариантах осуществления стерические варианты, описанные в данном документе, могут быть необязательно и независимо включены в любой pI-вариант (или другие варианты, такие как варианты Fc, варианты FcRn) в одном или обоих Fc-участках и могут быть независимо и необязательно включены или исключены из BCMA-связывающих молекул по настоящему изобретению.

Список подходящих асимметричных вариантов представлен в таблице 7, где показаны некоторые пары с конкретной практической применимостью во многих вариантах осуществления. Особенно пригодными во многих вариантах осуществления являются пары наборов, включая без ограничения S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L; и K370S : S364K/E357Q. В терминах номенклатуры пара "S364K/E357Q : L368D/K370S" означает, что один из Fc-участков имеет двойной набор вариантов S364K/E357Q, а другой имеет двойной набор вариантов L368D/K370S.

ТАБЛИЦА 7

Иллюстративные асимметричные варианты

Fc-участок 1	**Fc-участок 2**
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F

S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K

T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228 R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228 R/ N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	

E272Q E283Q	
E269Q	
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K

L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R

C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228 R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит первый Fc-участок и второй Fc-участок. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит следующие мутации: L368D и K370S, а второй Fc-участок содержит следующие мутации: S364K и E357Q. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит следующие мутации: S364K и E357Q, а второй Fc-участок содержит следующие мутации: L368D и K370S.

7.4.1.5.2. Альтернативные выступы и углубления: Гетеродимеризация IgG

Гетеродимеризацию полипептидных цепей BCMA-связывающей молекулы, содержащих спаренные CH3-домены, можно усиливать посредством введения одной или нескольких модификаций в CH3-домен, который получен из антитела класса IgG1. В одном варианте осуществления модификации включают модификацию K409R в одном CH3-домене в паре с модификацией F405L во втором CH3-домене. Дополнительные

модификации также, или в качестве альтернативы, можно осуществлять в положениях 366, 368, 370, 399, 405, 407 и 409. В некоторых случаях гетеродимеризацию полипептидов, содержащих такие модификации, осуществляют в восстанавливающих условиях, например, в 10-100 мМ 2-MEA (например, в 25, 50 или 100 мМ 2-MEA) в течение 1-10, например, 1,5-5, например, 5 часов при 25-37°C, например, 25°C или 37°C.

Аминокислотные замены, описанные в данном документе, можно вводить в CH3-домены с применением методик, которые широко известны (см., например, McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman et al., 1983, DNA, 2:183).

Стратегия гетеродимеризации IgG дополнительно описана, например, в WO2008/119353, WO2011/131746 и WO2013/060867.

В любом из вариантов осуществления, описанных в данном разделе, CH3-домены могут быть дополнительно модифицированы с введением пары остатков цистеина, как описано в разделе 7.4.1.3.

7.4.1.5.3. pI-варианты (варианты с измененной изоэлектрической точкой)

В целом, как будет понятно специалисту в данной области техники, существуют две общие категории pI-вариантов: те, которые повышают pI белка (щелочные изменения) и те, которые снижают pI белка (кислотные изменения). Как описано в данном документе, можно осуществлять все комбинации этих вариантов: один Fc-участок может представлять собой Fc-участок дикого типа или представлять собой вариант, который не демонстрирует pI, существенно отличающуюся от дикого типа, а другой может быть либо более щелочным, либо более кислым. В качестве альтернативы, изменяют каждый Fc-участок, один на более щелочной, а другой на более кислый.

Иллюстративные комбинации pI-вариантов показаны в таблице 8. Как описано в данном документе и показано в таблице 8, эти изменения показаны относительно IgG1, но все изотипы можно изменить таким образом, а также гибриды изотипов. В случае, когда константный домен тяжелой цепи получен из IgG2-4, можно также использовать R133E и R133Q.

ТАБЛИЦА 8

Иллюстративные комбинации pI-вариантов

Вариант константного участка	**Замены**
pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_изостерический_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_изостерический A-только Fc	Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_изостерический_B	N208D Q295E Q418E N421D
pI_(-)_изостерический_B-только Fc	Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K

pI_(+)_изостерический_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_изостерический_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_изостерический_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_изостерический_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_изостерический_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_изостерический_E269Q	E269Q

В одном варианте осуществления, например, в формате фиг. 1C, G, H, O, P и Q, комбинация pI-вариантов содержит один Fc-участок (отрицательная Fab-сторона), содержащий варианты 208D/295E/384D/418E/421D (N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, если рассматривать относительно человеческого IgG1), и второй Fc-участок (положительная scFv-сторона), содержащий положительно заряженный линкер для scFv, например, L36 (описанный в разделе 7.4.3). Однако, как будет понятно специалисту в данной области техники, первый Fc-участок содержит CH1-домен, в том числе положение 208. Соответственно, в конструкциях, которые не содержат CH1-домен (например, в случае антител, в которых не используется CH1-домен в качестве одного из доменов, например, в формате двойного scFv или в "одноплечевом" формате, таком как те, что изображены на фиг. 1D, E или F), иллюстративный набор отрицательных pI-вариантов Fc включает варианты 295E/384D/418E/421D (Q295E/N384D/Q418E/N421D, если рассматривать относительно человеческого IgG1).

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит набор замен из таблицы B, а второй Fc-участок соединен с заряженным линкером (например, выбранным из линкеров, описанных в разделе 7.4.3).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула по настоящему изобретению содержит первый Fc-участок и второй Fc-участок. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит следующие мутации: N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D. В некоторых вариантах осуществления второй Fc-участок содержит следующие мутации: N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D.

7.4.1.5.4. Изотипические варианты

Кроме того, многие варианты осуществления настоящего изобретения основаны на "импорте" pI-аминокислот в определенных положениях из одного изотипа IgG в другой, тем самым снижая или устраняя возможность введения нежелательной иммуногенности в варианты. Некоторые из них показаны на фигуре 21 из публикации заявки на патент США 2014/0370013. То есть IgG1 является распространенным изотипом для терапевтических антител по множеству причин, включая высокую эффекторную функцию. Однако константный участок тяжелой цепи IgG1 характеризуется более высокой pI, чем у IgG2

(8,10 по сравнению с 7,31). Посредством введения остатков IgG2 в определенные положения в остов IgG1 pI полученного Fc-участка понижается (или повышается) и дополнительно проявляется более продолжительный период полужизни в сыворотке крови. Например, IgG1 содержит глицин (pI 5,97) в положении 137, а IgG2 содержит глутаминовую кислоту (pI 3,22); импорт глутаминовой кислоты будет влиять на pI полученного белка. Как описано ниже, обычно требуется ряд аминокислотных замен, чтобы оказывать значительное влияние на pI варианта антитела. Однако следует отметить, как обсуждается ниже, что даже изменения в молекулах IgG2 позволяют увеличить период полужизни в сыворотке крови.

В других вариантах осуществления осуществляют неизотипические аминокислотные замены либо для снижения общего зарядового состояния получаемого белка (например, посредством замены аминокислоты с более высокой pI на аминокислоту с более низкой pI), либо для обеспечения приспособлений в структуре для стабильности, как подробнее описано ниже.

Кроме того, с помощью pI-конструирования константных доменов тяжелой и легкой цепей BCMA-связывающей молекулы, содержащей два полуантитела, можно увидеть значительные изменения в каждом полуантителе. Наличие pI двух полуантител, отличающихся по меньшей мере на 0,5, может позволить разделение с помощью ионообменной хроматографии или изоэлектрического фокусирования, или других способов, чувствительных к изоэлектрической точке.

7.4.1.5.5. Расчет pI

Значение pI полуантитела, содержащего Fc-участок и ABD или цепь ABD, может зависеть от pI варианта константного домена тяжелой цепи и pI полного полуантитела, включая вариант константного домена тяжелой цепи и ABD или цепь ABD. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изменение pI рассчитывают на основе варианта константного домена тяжелой цепи, используя диаграмму, приведенную на фигуре 19 из публикации заявки на патент США 2014/0370013. Как обсуждается в данном документе, выбор полуантитела для конструирования обычно определяется собственной pI полуантител. В качестве альтернативы, можно сравнить pI каждого полуантитела.

7.4.1.5.6. pI-варианты, которые также обеспечивают лучшее связывание FcRn in vivo

В случае, когда pI-вариант снижает pI Fc-участка, он может получить дополнительное преимущество в виде улучшения удержания в сыворотке крови in vivo.

Считается, что pI-варианты Fc-участков обеспечивают антигенсвязывающим молекулам более длительные периоды полужизни in vivo , поскольку связывание с FcRn при pH 6 в эндосоме секвестрирует Fc (Ghetie and Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598). Затем эндосомальный компартмент возвращает Fc на поверхность клетки. Как только компартмент открывается во внеклеточное пространство, более высокий pH ~7,4 индуцирует высвобождение Fc обратно в кровь. Dall' Acqua et al. показали, что у мышей мутантные варианты Fc с повышенной степенью связывания FcRn при pH 6 и pH 7,4

фактически имели пониженные концентрации в сыворотке крови и такой же период полужизни, как у Fc дикого типа (Dall' Acqua et al,. 2002, J. Immunol. 169:5171-5180). Считается, что повышенная аффинность Fc к FcRn при pH 7,4 препятствует высвобождению Fc обратно в кровь. Следовательно, мутации Fc, которые увеличивают период полужизни Fc in vivo, в идеальном случае повышают степень связывания FcRn при более низком pH, в то же время позволяя высвобождать Fc при более высоком pH. Аминокислота гистидин изменяет свое зарядовое состояние в диапазоне pH 6,0-7,4. Поэтому неудивительно обнаруживать остатки His в важных положениях в комплексе Fc/FcRn.

Было высказано предположение, что антитела с вариабельными участками, которые характеризуются более низкими значениями изоэлектрических точек, также могут иметь более длительные периоды полужизни в сыворотке крови (Igawa et al., 2010, PEDS. 23(5): 385-392). Однако механизм этого явления еще слабо понятен. Более того, вариабельные участки различаются от антитела к антителу. Варианты константного участка с пониженным значением pI и увеличенным периодом полужизни обеспечили бы более модульный подход к улучшению фармакокинетических свойств BCMA-связывающих молекул, описанных в данном документе.

7.4.1.5.7. Полярный мостик

Гетеродимеризацию полипептидных цепей BCMA-связывающих молекул, содержащих Fc-домен, можно усиливать посредством введения модификаций на основе "образования полярного мостика", который необходим для того, чтобы остатки в области контакта двух полипептидных цепей взаимодействовали с остатками, имеющими сходные (или дополняющие) физические свойства в гетеродимерной конфигурации, и в то же время с остатками с другими физическими свойствами в гомодимерной конфигурации. В частности, эти модификации сконструированы таким образом, чтобы при образовании гетеродимера полярные остатки взаимодействовали с полярными остатками, а гидрофобные остатки при этом взаимодействовали с гидрофобными остатками. В отличие от этого, при образовании гомодимера остатки модифицируют таким образом, чтобы полярные остатки взаимодействовали с гидрофобными остатками. Благоприятные взаимодействия в гетеродимерной конфигурации и неблагоприятные взаимодействия в гомодимерной конфигурации совместно повышают вероятность того, что Fc-участки будут образовывать гетеродимеры вместо образования гомодимеров.

В иллюстративном варианте осуществления вышеуказанные модификации вводят в одно или несколько положений с остатками 364, 368, 399, 405, 409 и 411 CH3-домена.

В некоторых вариантах осуществления одну или несколько модификаций, выбранных из группы, состоящей из S364L, T366V, L368Q, N399K, F405S, K409F и R411K, вводят в один из двух CH3-доменов. Одну или несколько модификаций, выбранных из группы, состоящей из Y407F, K409Q и T411N, можно вводить во второй CH3-домен.

В другом варианте осуществления одну или несколько модификаций, выбранных

из группы, состоящей из S364L, T366V, L368Q, D399K, F405S, K409F и T411K, вводят в один CH3-домен, тогда как одну или несколько модификаций, выбранных из группы, состоящей из Y407F, K409Q и T411D, вводят во второй CH3-домен.

В одном иллюстративном варианте осуществления исходный остаток треонина в положении 366 одного CH3-домена заменен на валин, тогда как исходный остаток тирозина в положении 407 другого CH3-домена заменен на фенилаланин.

В другом иллюстративном варианте осуществления исходный остаток серина в положении 364 одного CH3-домена заменен на лейцин, тогда как исходный остаток лейцина в положении 368 того же CH3-домена заменен на глутамин.

В еще одном иллюстративном варианте осуществления исходный остаток фенилаланина в положении 405 одного CH3-домена заменен на серин, а исходный остаток лизина в положении 409 этого CH3-домена заменен на фенилаланин, тогда как исходный остаток лизина в положении 409 другого CH3-домена заменен на глутамин.

В еще одном иллюстративном варианте осуществления исходный остаток аспарагиновой кислоты в положении 399 одного CH3-домена заменен на лизин, а исходный остаток треонина в положении 411 того же CH3-домена заменен на лизин, тогда как исходный остаток треонина в положении 411 другого CH3-домена заменен на аспарагиновую кислоту.

Аминокислотные замены, описанные в данном документе, можно вводить в CH3-домены с применением методик, которые широко известны (см., например McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman et al., 1983, DNA, 2:183). Стратегия с полярным мостиком описана, например, в WO2006/106905, WO2009/089004 и K. Gunasekaran, et al. (2010) JBC, 285:19637-19646.

Дополнительные модификации типа полярных мостиков описаны, например, в PCT-публикации № WO2014/145806 (например, на фигуре 6 в WO2014/145806), PCT-публикации № WO2014/110601 и PCT-публикациях №№ WO 2016/086186, WO 2016/086189, WO 2016/086196 и WO 2016/182751. Пример варианта с полярным мостиком содержит константный домен цепи, содержащий модификации N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D.

В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, CH3-домены могут быть дополнительно модифицированы с введением пары остатков цистеина, как описано в разделе 7.4.1.3.

Дополнительные стратегии для усиления гетеродимеризации описаны, например, в WO2016/105450, WO2016/086186, WO2016/086189, WO2016/086196, WO2016/141378, WO2014/145806 и WO2014/110601. Любую из стратегий можно использовать в BCMA-связывающей молекуле, описанной в данном документе.

7.4.1.6. Комбинация вариантов гетеродимеризации и других Fc-вариантов

Как будет понятно специалисту в данной области техники, все перечисленные варианты гетеродимеризации (включая асимметричные и/или pI-варианты) можно необязательно и независимо комбинировать любым способом, при условии, что Fc-

участки Fc-домена сохраняют свою способность к димеризации. Кроме того, все эти варианты можно комбинировать в любом из форматов гетеродимеризации.

В случае pI-вариантов, в то время как варианты осуществления, находящие конкретное применение, показаны в таблице 8, можно генерировать другие комбинации, следуя основному правилу изменения разности pI между двумя Fc-участками в гетеродимере Fc для облегчения очистки.

Кроме того, любые из вариантов гетеродимеризации, асимметричные и pI, также независимо и необязательно комбинируют с вариантами Fc с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, вариантами Fc, вариантами FcRn, как в целом описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления конкретная комбинация ассиметричных и pI-вариантов, которая находит применение в настоящем изобретении, представляет собой T366S/L368A/Y407V: T366W (необязательно включая мостиковую дисульфидную связь, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C) с одним Fc-участком, содержащим Q295E/N384D/Q418E/N481D, и другим, представляющим собой положительно заряженный линкер для scFv (когда формат включает scFv-домен). Как будет понятно специалисту в данной области техники, варианты типа "выступы в углубления" не изменяют pI и, таким образом, могут использоваться в любом из Fc-участков в гетеродимере Fc.

В некоторых вариантах осуществления первый и второй Fc-участки, которые находят применение в настоящем изобретении, включают аминокислотные замены S364K/E357Q : L368D/K370S, где первый и/или второй Fc-участки включают замены варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами 233P/L234V/L235A/G236del/S267K, и первый и/или второй Fc-участок содержат замены pI-варианта N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D (pl_(-)_изостерический_A).

7.4.2. Шарнирные участки

BCMA-связывающие молекулы могут также содержать шарнирные участки, например, соединяющие антигенсвязывающий домен с Fc-участком. Шарнирный участок может представлять собой нативный или модифицированный шарнирный участок. Шарнирные участки, как правило, находятся на N-концах Fc-участков.

Нативный шарнирный участок представляет собой шарнирный участок, который обычно будет находиться между Fab- и Fc-доменами встречающегося в природе антитела. Модифицированный шарнирный участок представляет собой любой шарнирный участок, который отличается по длине и/или составу от нативного шарнирного участка. Такие шарнирные участки могут включать шарнирные участки из других видов, такие как шарнирные участки человека, мыши, крысы, кролика, акулы, свиньи, хомяка, верблюда, ламы или козы. Другие модифицированные шарнирные участки могут содержать полный шарнирный участок, полученный из антитела класса или подкласса, отличающегося от класса или подкласса Fc-участка. В качестве альтернативы, модифицированный шарнирный участок может содержать часть природного шарнирного участка или

повторяющееся звено, в котором каждое звено в повторе получено из природного шарнирного участка. В качестве дополнительной альтернативы, природный шарнирный участок можно изменять посредством превращения одного или нескольких остатков цистеина или других остатков в нейтральные остатки, такие как серин или аланин, или посредством превращения подходящим образом размещенных остатков в остатки цистеина. С помощью этого количество остатков цистеина в шарнирном участке может быть увеличено или уменьшено. Данный подход дополнительно описан в патенте США № 5677425 под авторством Bodmer et al... Изменение количества остатков цистеина в шарнирном участке может, например, облегчать сборку легких и тяжелых цепей или приводить к повышению или снижению стабильности BCMA-связывающей молекулы. Другие модифицированные шарнирные участки могут быть полностью синтетическими и могут быть сконструированы таким образом, чтобы они обладали необходимыми свойствами, такими как длина, состав в отношении остатков цистеина и гибкость.

Ряд модифицированных шарнирных участков был описан, например, в патентах США №№ 5677425, WO9915549, WO2005003170, WO2005003169, WO2005003170, WO9825971 и WO2005003171.

Примеры подходящих последовательностей шарнирных участков показаны в таблице 9.

ТАБЛИЦА 9

Последовательности шарнирных участков

Название шарнирного участка	**Описание шарнирного участка**	**Последовательность шарнирного участка**	**SEQ ID NO:**
H1	IgA1 человека	VPSTPPTPSPSTPPTPSPS	424
H2	IgA2 человека	VPPPPP	425
H3	IgD человека	ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTA PATTRN TGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTP	426
H4	IgG1 человека	EPKSCDKTHTCPPCP	427
H5	IgG2 человека	ERKCCVECPPCP	428
H6	IgG3 человека	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPC PRCPE PKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	429
H7	IgG4 человека	ESKYGPPCPSCP	430
H8	IgG4(P) человека	ESKYGPPCPPCP	431
H9	Сконструированный вариант 1	CPPC	422

H10	Сконструированный вариант 2	CPSC	432
H11	Сконструированный вариант 3	CPRC	433
H12	Сконструированный вариант 4	SPPC	434
H13	Сконструированный вариант 5	CPPS	435
H14	Сконструированный вариант 6	SPPS	423
H15	Сконструированный вариант 7	DKTHTCAA	436
H16	Сконструированный вариант 8	DKTHTCPPCPA	437
H17	Сконструированный вариант 9	DKTHTCPPCPATCPPCPA	438
H18	Сконструированный вариант 10	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA	439
H19	Сконструированный вариант 11	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY	440
H20	Сконструированный вариант 12	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY	441
H21	Сконструированный вариант 13	DKTHTCCVECPPCPA	442
H22	Сконструированный вариант 14	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA	443
H23	Сконструированный вариант 15	DKTHTCPSCPA	444

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит интактный шарнирный участок на своем N-конце.

В одном варианте осуществления Fc-участок и шарнирный участок получены из IgG4, и шарнирный участок содержит модифицированную последовательность CPPC (SEQ ID NO:422). Коровый шарнирный участок человеческого IgG4 содержит последовательность CPSC (SEQ ID NO:432) в отличие от IgG1, который содержит последовательность CPPC (SEQ ID NO:422). Остаток серина, присутствующий в

последовательности IgG4, приводит к повышению гибкости данного участка и, следовательно, определенная доля молекул образует дисульфидные связи в пределах одной и той же белковой цепи (внутрицепочечную дисульфидную связь), а не образует мостик с другой тяжелой цепью в молекуле IgG с образованием межцепочечной дисульфидной связи. (Angel et al., 1993, Mol Immunol 30(1):105-108). Изменение остатка серина на пролин с получением той же коровой последовательности, что и у IgG1, обеспечивает возможность завершения образования межцепочечных дисульфидных связей в шарнирном участке IgG4, таким образом снижая гетерогенность очищенного продукта. Этот измененный изотип называется IgG4P.

7.4.3. Линкеры для ABD

В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены BCMA-связывающие молекулы, где два или более компонентов ABD (например, VH и VL scFv), два или более ABD или ABD и домен, отличный от ABD (например, домен димеризации, такой как Fc-участок), соединены друг с другом посредством пептидного линкера. Такие линкеры называются в данном документе "линкерами для ABD", в отличие от линкеров для ADC, применяемых для присоединения лекарственных средств к BCMA-связывающим молекулам, как описано, например, в разделе 7.9.2.

Длина пептидного линкера может находиться в диапазоне от 2 аминокислот до 60 или более аминокислот, и в определенных аспектах длина пептидного линкера находится в диапазоне от 3 аминокислот до 50 аминокислот, от 4 до 30 аминокислот, от 5 до 25 аминокислот, от 10 до 25 аминокислот или от 12 до 20 аминокислот. В конкретных вариантах осуществления длина пептидного линкера составляет 2 аминокислоты, 3 аминокислоты, 4 аминокислоты, 5 аминокислот, 6 аминокислот, 7 аминокислот, 8 аминокислот, 9 аминокислот, 10 аминокислот, 11 аминокислот, 12 аминокислот, 13 аминокислот, 14 аминокислот, 15 аминокислот, 16 аминокислот, 17 аминокислот, 18 аминокислот, 19 аминокислот, 20 аминокислот, 21 аминокислоту, 22 аминокислоты, 23 аминокислоты, 24 аминокислоты, 25 аминокислот, 26 аминокислот, 27 аминокислот, 28 аминокислот, 29 аминокислот, 30 аминокислот, 31 аминокислоту, 32 аминокислоты, 33 аминокислоты, 34 аминокислоты, 35 аминокислот, 36 аминокислот, 37 аминокислот, 38 аминокислот, 39 аминокислот, 40 аминокислот, 41 аминокислоту, 42 аминокислоты, 43 аминокислоты, 44 аминокислоты, 45 аминокислот, 46 аминокислот, 47 аминокислот, 48 аминокислот, 49 аминокислот или 50 аминокислот.

Можно применять заряженные и/или гибкие линкеры.

Примеры гибких линкеров для ABD, которые можно применять в BCMA-связывающих молекулах, включают линкеры для ABD, раскрытые в Chen et al., 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369 и Klein et al., 2014, Protein Engineering, Design & Selection 27(10):325-330. Особенно применимым гибким линкером является (GGGGS)n (также называемый (G4S)n) (SEQ ID NO:445). В некоторых вариантах осуществления n равняется любому числу между 1 и 10, т. е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, или находится в любом диапазоне, ограниченном любыми двумя из вышеуказанных чисел, например, от 1

до 5, от 2 до 5, от 3 до 6, от 2 до 4, от 1 до 4 и т. д. и т. п.

Другие примеры линкеров для ABD, подходящих для применения в BCMA-связывающих молекулах по настоящему изобретению, показаны в таблице 10 ниже:

ТАБЛИЦА 10

Последовательности линкеров для ABD

Название линкера	**Последовательность линкера**	**SEQ ID NO:**
L1	ADAAP	446
L2	ADAAPTVSIFP	447
L3	ADAAPTVSIFPP	448
L4	AKTTAP	449
L5	AKTTAPSVYPLAP	450
L6	AKTTPKLEEGEFSEARV	451
L7	AKTTPKLGG	452
L8	AKTTPP	453
L9	AKTTPPSVTPLAP	454
L10	ASTKGP	455
L11	ASTKGPSVFPLAP	456
L12	ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP	457
L13	EGKSSGSGSESKST	458
L14	GEGESGEGESGEGES	459
L15	GEGESGEGESGEGESGEGES	460
L16	GEGGSGEGGSGEGGS	461
L17	GENKVEYAPALMALS	462
L18	GGEGSGGEGSGGEGS	463
L19	GGGESGGEGSGEGGS	464
L20	GGGESGGGESGGGES	465
L21	$(GGGGS)_n$ (также называемый $(G4S)_n$), где n может равняться 1-10.	445
L22	GGGGSGGGGS	466
L23	GGGGSGGGGSGGGGS	1
L24	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	467
L25	GGGKSGGGKSGGGKS	468
L26	GGGKSGGKGSGKGGS	469

L27	GGKGSGGKGSGGKGS	470
L28	GGSGG	471
L29	GGSGGGGSG	472
L30	GGSGGGGSGGGGS	473
L31	GHEAAAVMQVQYPAS	474
L32	GKGGSGKGGSGKGGS	475
L33	GKGKSGKGKSGKGKS	476
L34	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	477
L35	GKPGSGKPGSGKPGS	478
L36	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	479
L37	GPAKELTPLKEAKVS	480
L38	GSAGSAAGSGEF	481
L39	IRPRAIGGSKPRVA	482
L40	KESGSVSSEQLAQFRSLD	483
L41	KTTPKLEEGEFSEAR	484
L42	QPKAAP	485
L43	QPKAAPSVTLFPP	486
L44	RADAAAA$(G4S)_4$	487
L45	RADAAAAGGPGS	488
L46	RADAAP	489
L47	RADAAPTVS	490
L48	SAKTTP	491
L49	SAKTTPKLEEGEFSEARV	492
L50	SAKTTPKLGG	493
L51	STAGDTHLGGEDFD	494
L52	TVAAP	495
L53	TVAAPSVFIFPP	496
L54	TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP	497
L55	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	498
L56	PRGASKSGSASQTGSAPGS	499
L57	GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	500
L58	GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	501

В различных аспектах в настоящем изобретении предусмотрена BCMA-связывающая молекула, которая содержит один или несколько ABD-линкеров. Длина

каждого из линкеров для ABD может находиться в диапазоне от 2 аминокислот до 60 аминокислот, например, от 4 до 30 аминокислот, от 5 до 25 аминокислот, от 10 до 25 аминокислот или от 12 до 20 аминокислот, при этом линкер необязательно выбран из таблицы 10 выше. В конкретных вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит два, три, четыре, пять или шесть линкеров для ABD. Линкеры для ABD могут находиться в одной, двух, трех, четырех или даже более полипептидных цепях BCMA-связывающей молекулы.

7.5. Конфигурации биспецифической связывающей молекулы

Иллюстративные конфигурации BBM показаны на фиг. 1. На фиг. 1A показаны компоненты конфигураций BBM, показанных на фиг. 1B-1AG. Каждый из доменов scFv, Fab, scFab, ABD на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, и Fc может иметь характеристики, описанные для этих компонентов в разделах 7.2 и 7.3. Компоненты конфигураций BBM, показанных на фиг. 1, могут быть ассоциированы друг с другом посредством любого из средств, описанных в разделе 7.4 (например, с помощью прямых связей, линкеров для ABD, дисульфидных связей, Fc-доменов, модифицированных для взаимодействий типа выступ в углубление, и т. д.). Ориентации и ассоциации различных компонентов, показанных на фиг. 1, являются исключительно иллюстративными; как следует понимать специалисту в данной области техники, другие ориентации и ассоциации могут быть подходящими (например, которые описаны в разделах 7.2 и 7.3).

BBM не ограничены конфигурациями, показанными на фиг. 1. Другие конфигурации, которые можно применять, известны специалистам в данной области техники. См., например, WO 2014/145806; WO 2017/124002; Liu et al., 2017, Front Immunol. 8:38; Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs 9:2, 182-212; US 2016/0355600; Klein et al., 2016, MAbs 8(6):1010-20; и US 2017/0145116.

7.5.1. Иллюстративные бивалентные BBM

BBM могут быть бивалентными, т. е. они могут содержать два антигенсвязывающих домена, один или два из которых связывают BCMA (ABD1), и один из которых связывает второй антиген-мишень (ABD2), например, компонент комплекса TCR.

Иллюстративные бивалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1B-1F.

Как изображено на фиг. 1B-1D, BBM может содержать два полуантитела, одно из которых содержит один ABD, и другое содержит один ABD, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 1B первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, и второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1C первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1D первое (или левое) полуантитело содержит

scFv и Fc-участок, и второе (или правое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

Как показано на фиг. 1E-1F, бивалентная BBM может содержать два ABD, присоединенных к одному Fc-участку Fc-домена.

В варианте осуществления, показанном на фиг. 1E, BBM содержит Fab, scFv и Fc-домен, где scFv расположен между Fab и Fc-доменом.

В варианте осуществления, показанном на фиг. 1F (конфигурация "одноплечевой scFv-mAb"), BBM содержит Fab, scFv и Fc-домен, где Fab расположен между scFv и Fc-доменом.

В конфигурации, показанной на фиг. 1B-1F, каждый из X и Y представляет собой либо ABD1, либо ABD2, при условии, что BBM содержит один ABD1 и один ABD2. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена бивалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1B-1F, где X представляет собой ABD1, и Y представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "B1" для удобства). В настоящем изобретении также предусмотрена бивалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1B-1F, где X представляет собой ABD2, и Y представляет собой ABD1 (эта конфигурация ABD обозначена как "B2" для удобства).

7.5.2. Иллюстративные тривалентные BBM

BBM могут быть тривалентными, т. е. они могут содержать три антигенсвязывающих домена, один или два из которых связывают BCMA (ABD1), и один или два из которых связывают второй антиген-мишень (ABD2), например, компонент комплекса TCR.

Иллюстративные тривалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1G-1Z.

Как изображено на фиг. 1G-1N, 1Q-1W, 1Y-1Z, BBM может содержать два полуантитела, одно из которых содержит два ABD, а другое содержит один ABD, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 1G первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1H первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1I первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1J первое (или левое) полуантитело содержит

два Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1K первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит два scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1L первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1M первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1N первое (или левое) полуантитело содержит связывающий домен типа диатела и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1Q первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1R первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1S первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и второй scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1T первое (или левое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1U первое (или левое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит ABD на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1V первое (или левое) полуантитело содержит

Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит ABD на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1W первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, ABD на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1Y первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1Z первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В качестве альтернативы, как изображено на фиг. 1O и 1P, тривалентная BBM может содержать два полуантитела, при этом каждое из них содержит один полный ABD (Fab на фиг. 1O и 1P) и часть другого ABD (одно содержит VH, а другое содержит VL). Два полуантитела спарены посредством Fc-домена, после чего VH и VL ассоциируют с образованием полного антигенсвязывающего Fv-домена.

BBM может быть одноцепочечной, как показано на фиг. 1X. BBM на фиг. 1X содержит три scFv-домена, соединенных посредством линкеров.

В конфигурации, показанной на фиг. 1G-1Z, каждый из X, Y и A представляет собой либо ABD1, либо ABD2, при условии, что BBM содержит по меньшей мере ABD1 и по меньшей мере один ABD2. Таким образом, тривалентные MBM будут содержать один или два ABD1 и один или два ABD2. В некоторых вариантах осуществления тривалентная BBM содержит два ABD1 и один ABD2. В других вариантах осуществления тривалентная BBM по настоящему изобретению содержит один ABD1 и два ABD2.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABD1, Y представляет собой ABD1, и A представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "T1" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABD1, Y представляет собой ABD2, и A представляет собой ABD1 (эта конфигурация ABD обозначена как "T2" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABD2, Y представляет собой ABD1, и A представляет собой ABD1 (эта конфигурация ABD обозначена как "T3" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABD1, Y представляет собой ABD2, и A представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "T4" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABD2, Y представляет собой ABD1, и A представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "T5" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABD2, Y представляет собой ABD2, и A представляет собой ABD1 (эта конфигурация ABD обозначена как "T6" для удобства).

7.5.3. Иллюстративные тетравалентные BBM

BBM могут быть тетравалентными, т. е. они могут иметь четыре антигенсвязывающих домена, один, два или три из которых связывают BCMA (ABD1), и один, два или три из которых связывают второй антиген-мишень (ABD2), например, компонент комплекса TCR.

Иллюстративные тетравалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1AA-1AG.

Как изображено на фиг. 1AA-1AG, тетравалентная BBM может содержать два полуантитела, при этом каждое из них содержит два полных ABD, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 1AA первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AB первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AC первое (или левое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AD первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и второй Fab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и второй Fab. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AE первое (или левое) полуантитело содержит scFv, второй scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, второй scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-

участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AF первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AG первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В конфигурации, показанной на фиг. 1AA-1AG, каждый из X, Y, A и B представляет собой ABD1 или ABD2, хоть и не обязательно в таком порядке, при условии, что BBM содержит по меньшей мере один ABD1 и по меньшей мере один ABD2. Таким образом, тетравалентные ABD будут содержать один, два или три ABD1 и один, два или три ABD2. В некоторых вариантах осуществления тетравалентная BBM содержит три ABD1 и один ABD2. В других вариантах осуществления тетравалентная BBM содержит два ABD1 и два ABD2s. В еще других вариантах осуществления тетравалентная BBM содержит один ABD1 и три ABD2.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где X представляет собой ABD1, и каждый из Y, A и B представляет собой ABD2s (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 1" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где Y представляет собой ABD1, и каждый из X, A и B представляет собой ABD2s (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 2" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где A представляет собой ABD1, и каждый из X, Y и B представляет собой ABD2s (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 3" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где B представляет собой ABD1, и каждый из X, Y и A представляет собой ABD2s (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 4" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где оба X и Y представляют собой ABD1, и оба A и B представляют собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 5" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где оба X и A представляют собой ABD1, и оба Y и B представляют собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 6" для

удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где оба X и B представляют собой ABD1, и оба Y и A представляют собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 7" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где оба Y и A представляют собой ABD1, и оба X и B представляют собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 8" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где оба Y и B представляют собой ABD1, и оба X и A представляют собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 9" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где оба A и B представляют собой ABD1, и оба X и Y представляют собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 10" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где каждый из X, Y и A представляет собой ABD1, и B представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 11" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где каждый из X, Y и B представляет собой ABD1, и A представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 12" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где каждый из X, A и B представляет собой ABD1, и Y представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 13" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AG, где каждый из Y, A и B представляет собой ABD1, и X представляет собой ABD2 (эта конфигурация ABD обозначена как "Tv 14" для удобства).

7.6. Иллюстративные BBM

BBM по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один ABD, который специфически связывается с BCMA, и по меньшей мере один ABD, который связывается со вторым антигеном-мишенью, таким как CD3. Иллюстративные BBM к BCMA и CD3 представлены в таблицах 11A-11F.

BBM могут содержать, например, последовательности CDR иллюстративной BBM, представленной в таблицах 11A-11F. В некоторых вариантах осуществления BBM

содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей иллюстративной BBM, приведенной в таблицах 11A-F.

ТАБЛИЦА 11A

Бивалентное AB1

(формат 1×1 hBCMA Fab/hCD3 scFv)

	SEQ ID NO	**Последовательность**
Плечо HC BCMA	502	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
Плечо LC BCMA	503	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Плечо CD3	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNW VRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSY VSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPG SQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGK AALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTV LEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT

		KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKN QVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

ТАБЛИЦА 11B

Тривалентное AB1

(формат 2×1 BCMA Fab/hCD3 scFv)

	SEQ ID NO	**Последовательность**
Плечо HC BCMA	502	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQ GDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Плечо LC BCMA	503	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
Плечо CD3	505	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG

		PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKAN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGK AALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGG TKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
ТАБЛИЦА 11C **Бивалентное AB2** (формат 1×1 BCMA Fab/hCD3 scFv)		
	SEQ ID NO	**Последовательность**
Плечо HC BCMA	506	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

		REEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQ GDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Плечо LC BCMA	507	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
Плечо CD3	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLE PKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
ТАБЛИЦА 11D **Тривалентное AB2** (формат 2×1 BCMA Fab/hCD3 scFv)		
	SEQ ID NO	**Последовательность**
Плечо HC BCMA	506	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG

		PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQ GDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Плечо LC BCMA	507	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
Плечо CD3	508	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKAN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGK AALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGG TKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV

		SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
ТАБЛИЦА 11E **Бивалентное AB3** (формат 1×1 hBCMA Fab/hCD3 scFv)		
	SEQ ID NO	**Последовательность**
Плечо HC BCMA	509	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWES DGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Плечо LC BCMA	510	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
Плечо CD3	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG

		KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLE PKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
ТАБЛИЦА 11F **Тривалентное AB3** (формат 2×1 BCMA Fab/hCD3 scFv)		
	SEQ ID NO	**Последовательность**
Плечо HC BCMA	509	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWES DGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Плечо LC BCMA	510	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN

		KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
Плечо CD3	511	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRS KANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVF GGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV KLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

7.7. Нуклеиновые кислоты и клетки-хозяева

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены нуклеиновые кислоты (т. е. полинуклеотиды), кодирующие BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы кодируются одной нуклеиновой кислотой. В других вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы кодируются совокупностью (например, двумя, тремя, четырьмя или больше) нуклеиновых кислот.

Одна нуклеиновая кислота может кодировать BCMA-связывающую молекулу, которая содержит одну полипептидную цепь, BCMA-связывающую молекулу, которая содержит две или более полипептидные цепи, или часть BCMA-связывающей молекулы,

которая содержит более двух полипептидных цепей (например, одна нуклеиновая кислота может кодировать две полипептидные цепи BCMA-связывающей молекулы, содержащей три, четыре или больше полипептидных цепей, или три полипептидные цепи BCMA-связывающей молекулы, содержащей четыре или больше полипептидных цепей). Для индивидуального контроля экспрессии открытые рамки считывания, кодирующие две или более полипептидные цепи, могут находиться под контролем отдельных элементов, регулирующих транскрипцию (например, промоторов и/или энхансеров). Открытые рамки считывания, кодирующие два или более полипептида, могут также находиться под контролем одних и тех же элементов, регулирующих транскрипцию, и могут быть отделены последовательностями внутреннего участка посадки рибосомы (IRES), что обеспечивает возможность трансляции с образованием отдельных полипептидов.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула, содержащая две или более полипептидных цепей, кодируется двумя или более нуклеиновыми кислотами. Количество нуклеиновых кислот, кодирующих BCMA-связывающую молекулу, может равняться количеству полипептидных цепей в BCMA-связывающей молекуле (например, если более чем одна полипептидная цепь кодируется одной нуклеиновой кислотой) или быть меньшим, чем это количество.

Нуклеиновые кислоты могут представлять собой ДНК или РНК (например, мРНК).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены клетки-хозяева и векторы, содержащие нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению. Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в одном векторе или отдельных векторах, присутствующих в одной и той же клетке-хозяине или отдельных клетках-хозяевах, как более подробно описано в данном документе ниже.

7.7.1. Векторы

В настоящем изобретении предусмотрены векторы, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие BCMA-связывающую молекулу или компонент BCMA-связывающей молекулы, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие ABD на основе иммуноглобулина, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие Fc-домен, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие рекомбинантный ABD на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, описанный в данном документе. Вектор может кодировать один или несколько ABD, один или несколько Fc-доменов, один или несколько ABD на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, или любую их комбинацию (например, если несколько компонентов или субкомпонентов кодируются одной полипептидной цепью). В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотидные последовательности, описанные в данном документе. Векторы включают без ограничения вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную хромосому дрожжей (YAC).

Можно использовать многочисленные векторные системы. Например, в одном

классе векторов используются ДНК-элементы, которые получены из вирусов животных, таких как, например, вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус осповакцины, бакуловирус, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В другом классе векторов используются РНК-элементы, полученные из РНК-содержащих вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус восточного энцефалита лошадей и флавивирусы.

Кроме того, клетки, которые стабильно интегрировали ДНК в свои хромосомы, могут быть отобраны посредством введения одного или нескольких маркеров, которые обеспечивают возможность отбора трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать, например, прототрофность для ауксотрофного хозяина, устойчивость к биоцидам (например, антибиотикам) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь и т. п. Селектируемый маркерный ген может быть непосредственно связан с последовательностями ДНК, которые должны экспрессироваться, либо введен в ту же самую клетку путем котрансформации. Дополнительные элементы также могут быть необходимы для оптимального синтеза мРНК. Эти элементы могут включать сигналы сплайсинга, а также промоторы транскрипции, энхансеры и сигналы терминации.

После того, как вектор экспрессии или последовательность ДНК, содержащие конструкции, были подготовлены для экспрессии, векторами экспрессии можно трансфицировать соответствующую клетку-хозяина или векторы экспрессии можно вводить в соответствующую клетку-хозяина. Для достижения этого можно использовать различные методики, такие как, например, слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, вирусная трансфекция, генная пушка, трансфекция с использованием липидов или другие общепринятые методики. Способы и условия культивирования полученных в результате трансфицированных клеток и извлечения экспрессированных полипептидов известны специалистам в данной области техники и могут быть изменены или оптимизированы в зависимости от конкретных используемых вектора экспрессии и клетки-хозяина, представляющей собой клетку млекопитающего, исходя из настоящего описания.

7.7.2. Клетки

В настоящем изобретении также предусмотрены клетки-хозяева, содержащие нуклеиновую кислоту по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления клетки-хозяева являются генетически сконструированными таким образом, что они содержат одну или несколько нуклеиновых кислот, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления клетки-хозяева являются генетически сконструированными с применением кассеты экспрессии. Фраза "кассета экспрессии" относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны влиять на экспрессию гена у хозяев, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут содержать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них и сигнал терминации. Также можно применять дополнительные факторы, необходимые или

полезные при осуществлении экспрессии, такие как, например, индуцируемый промотор.

В настоящем изобретении также предусмотрены клетки-хозяева, содержащие векторы, описанные в данном документе.

Клетка может представлять собой без ограничения эукариотическую клетку, бактериальную клетку, клетку насекомого или клетку человека. Подходящие эукариотические клетки включают без ограничения клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки BHK и клетки MDCKII. Подходящие клетки насекомых включают без ограничения клетки Sf9.

7.8. BCMA-связывающие молекулы с увеличенным периодом полужизни in vivo

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут быть модифицированы так, чтобы иметь увеличенный период полужизни in vivo.

Для увеличения периода полужизни BCMA-связывающих молекул по настоящему изобретению можно применять ряд стратегий. Например, химическое связывание с полиэтиленгликолем (PEG), reCODE PEG, каркасной структурой антитела, полисиаловой кислотой (PSA), гидроксиэтилкрахмалом (HES), альбуминсвязывающими лигандами и углеводными защитными фрагментами; генетическое слияние с белками, связывающимися с белками сыворотки крови, такими как альбумин, IgG, FcRn, и перенос; соединение (генетическое или химическое) с другими связывающими фрагментами, которые связываются с белками сыворотки крови, такими как нанотела, Fab, дарпины, авимеры, аффитела и антикалины; генетическое слияние с rPEG, альбумином, доменом альбумина, альбуминсвязывающими белками и Fc; или включение в наноносители, составы с медленным высвобождением или медицинские устройства.

Для продления циркуляции BCMA-связывающих молекул в сыворотке крови in vivo молекулы инертного полимера, такого как высокомолекулярный PEG, могут быть присоединены к BCMA-связывающим молекулам с помощью полифункционального линкера или без него посредством сайт-специфической конъюгации PEG с N- или C-концом полипептида, содержащего BCMA-связывающую молекулу, либо посредством эпсилон-аминогрупп, присутствующих в остатках лизина. Для пегилирования BCMA-связывающей молекулы можно осуществлять реакцию молекулы с полиэтиленгликолем (PEG), таким как реакционноспособный сложный эфир или альдегидное производное PEG в условиях, при которых одна или несколько PEG-групп присоединяются к BCMA-связывающим молекулам. Пегилирование можно осуществлять посредством реакции ацилирования или реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой PEG (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Предполагается, что используемый в данном документе термин "полиэтиленгликоль" охватывает любую из форм PEG, которые применялись для дериватизации других белков, например, моно(C1-C10)алкокси- или арилоксиполиэтиленгликоль или полиэтиленгликоль-малеимид. В одном варианте осуществления BCMA-связывающая молекула, подлежащая пегилированию, представляет собой агликозилированное антитело. Будет применяться дериватизация с помощью линейного или разветвленного полимера, которая приводит к

минимальной потере биологической активности. Степень конъюгации можно тщательно контролировать с помощью SDS-PAGE и масс-спектрометрии для обеспечения надлежащей конъюгации молекул PEG с антителами. Непрореагировавший PEG можно отделить от конъюгатов антитело-PEG с помощью эксклюзионной или ионообменной хроматографии. PEG-дериватизированные антитела можно тестировать в отношении связывающей активности, а также в отношении эффективности in vivo с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с помощью иммуноанализов, описанных в данном документе. Способы пегилирования белков известны и могут применяться по отношению к BCMA-связывающим молекулам по настоящему изобретению. См., например, EP 0154316 под авторством Nishimura et al. и EP 0401384 под авторством Ishikawa et al.

Другие модифицированные технологии пегилирования включают преобразующую технологию химически ортогонального направленного конструирования (PEG ReCODE), при которой химически определенные боковые цепи включаются в состав биосинтетических белков посредством преобразующей системы, которая содержит тРНК-синтетазу и тРНК. Данная технология позволяет включать более чем 30 новых аминокислот в биосинтетические белки в E. coli, дрожжах и клетках млекопитающих. тРНК включает стандартную аминокислоту в любое место, где расположен амбер-кодон, превращая амбер-кодон из стоп-кодона в кодон, который передает сигнал о включении химически определенной аминокислоты.

Технология рекомбинантного пегилирования (rPEG) также может применяться для увеличения периода полужизни в сыворотке крови. Данная технология предусматривает генетическое слияние неструктурированного белкового хвоста из 300-600 аминокислот с существующим фармацевтическим белком. Поскольку кажущийся молекулярный вес такой неструктурированной белковой цепи в приблизительно 15 раз превышает ее фактический молекулярный вес, период полужизни белка в сыворотке крови значительно увеличивается. В отличие от традиционного пегилирования, для которого требуется химическая конъюгация и повторная очистка, способ изготовления значительно упрощается, и продукт является гомогенным.

Полисиалирование представляет собой другую технологию, в которой используется природный полимер полисиаловая кислота (PSA) для продления срока действия и улучшения стабильности терапевтических пептидов и белков. PSA представляет собой полимер сиаловой кислоты (сахар). При применении для доставки лекарственного средства на основе белка и терапевтического пептида полисиаловая кислота обеспечивает защитную микросреду при конъюгации. Это увеличивает срок действия терапевтического белка в кровотоке и предотвращает его распознавание иммунной системой. Полимер, представляющий собой PSA, в естественных условиях обнаруживается в организме человека. Его начали использовать некоторые бактерии, которые эволюционировали на протяжении миллионов лет, для покрытия им своих клеточных стенок. Эти полисиалированные в естественных условиях бактерии затем были

способны благодаря молекулярной мимикрии противодействовать защитной системе организма. PSA, которую можно отнести к совершенной природной технологии малозаметности, можно с легкостью получать из таких бактерий в больших количествах и с заданными физическими характеристиками. Бактериальная PSA является полностью неиммуногенной, даже когда связана с белками, так как она является химически идентичной PSA в организме человека.

Другая технология предусматривает применение производных гидроксиэтилкрахмала ("HES"), связанных с BCMA-связывающими молекулами. HES представляет собой модифицированный природный полимер, полученный из крахмала восковидной кукурузы, и может быть метаболизирован ферментами организма. Растворы HES обычно вводят для восполнения недостающего объема крови и улучшения реологических свойств крови. Модификация BCMA-связывающей молекулы с помощью HES позволяет продлить период полужизни в кровотоке за счет повышения стабильности молекулы, а также за счет снижения почечного клиренса, что приводит к повышению биологической активности. Изменяя различные параметры, такие как молекулярный вес HES, можно адаптировать к конкретным требованиям широкий спектр конъюгатов HES-BCMA-связывающая молекула.

BCMA-связывающие молекулы, характеризующиеся увеличенным периодом полужизни in vivo, также можно получать посредством введения одной или нескольких аминокислотных модификаций (т. е. замен, вставок или делеций) в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (например, Fc или шарнирный фрагмент Fc-домена). См., например, международную публикацию № WO 98/23289; международную публикацию № WO 97/34631 и патент США № 6277375.

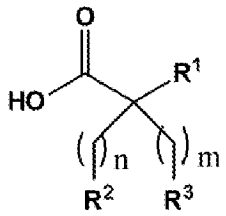
Кроме того, BCMA-связывающие молекулы могут быть конъюгированы с альбумином, доменом альбумина, альбумин-связывающим белком или альбумин-связывающим антителом или фрагментами данного антитела для обеспечения молекулам большей стабильности in vivo или более длительного периода полужизни in vivo. Методики являются хорошо известными, см., например, международные публикации №№ WO 93/15199, WO 93/15200 и WO 01/77137; и европейский патент № EP 413622.

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению также могут быть слиты с одним или несколькими полипептидами человеческого сывороточного альбумина (HSA) или с их частью. Использование альбумина в качестве компонента слитого с альбумином белка в качестве носителя для различных белков было предложено в WO 93/15199, WO 93/15200 и EP 413622. Также было предложено использование N-концевых фрагментов HSA для слияния с полипептидами (EP 399666). Соответственно, посредством генетического или химического слияния или конъюгации молекул с альбумином можно стабилизировать или продлить срок хранения и/или сохранить активность молекулы в течение продолжительных периодов времени в растворе in vitro и/или in vivo. Дополнительные способы, относящиеся к слияниям с HSA, можно найти, например, в WO 2001077137 и WO 200306007. В одном варианте осуществления экспрессия слитого белка

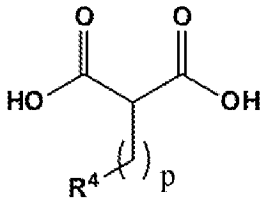
осуществляется в линиях клеток млекопитающих, например, в линиях клеток CHO.

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению также могут быть слиты с антителом или фрагментом данного антитела, которые связываются с альбумином, например, с человеческим сывороточным альбумином (HSA). Альбумин-связывающее антитело или фрагмент данного антитела могут представлять собой Fab, scFv, Fv, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело, VHH-домен верблюдовых, VH- или VL-домен или полноразмерное моноклональное антитело (mAb).

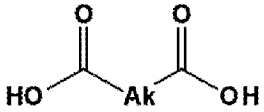
BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению также могут быть слиты с жирной кислотой для увеличения их периода полужизни. Жирные кислоты, подходящие для связывания с биомолекулой, были описаны в данной области техники, например, в WO2015/200078, WO2015/191781, US2013/0040884. Подходящие жирные кислоты, увеличивающие период полужизни, включают жирные кислоты, которые определены как C6-70алкильная, C6-70алкенильная или C6-70алкинильная цепь, каждая из которых замещена по меньшей мере одной карбоновой кислотой (например, 1, 2, 3 или 4 CO2H) и необязательно дополнительно замещена гидроксильной группой. Например, описанные в данном документе BCMA-связывающие молекулы могут быть связаны с жирной кислотой, имеющей любую из следующих формул A1, A2 или A3:



A1



A2



или A3

R^1 представляет собой CO_2H или H;

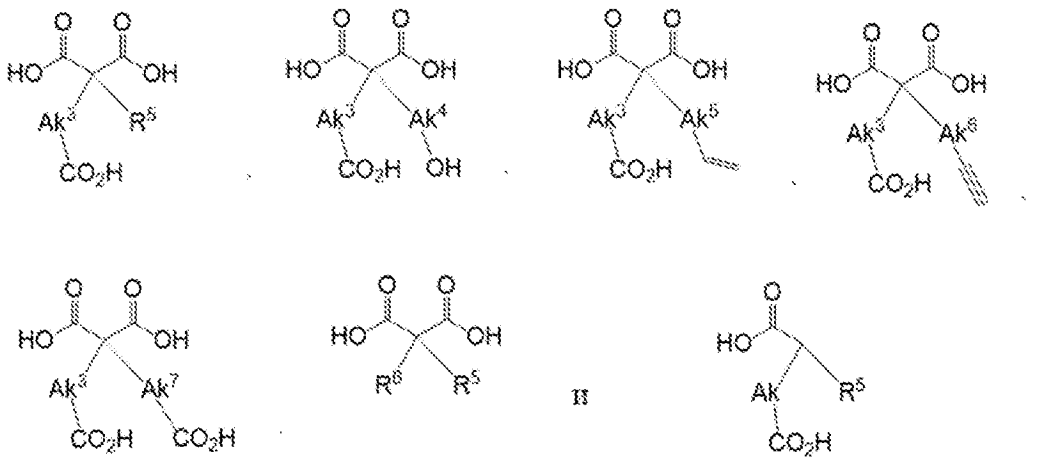
R^2, R^3 и R^4 независимо друг от друга представляют собой H, OH, CO_2H, -CH=CH_2 или -C≡CH;

Ak представляет собой разветвленный C_6-C_{30}алкилен;

n, m и p независимо друг от друга представляют собой целое число от 6 до 30; или амид, сложный эфир или их фармацевтически приемлемую соль.

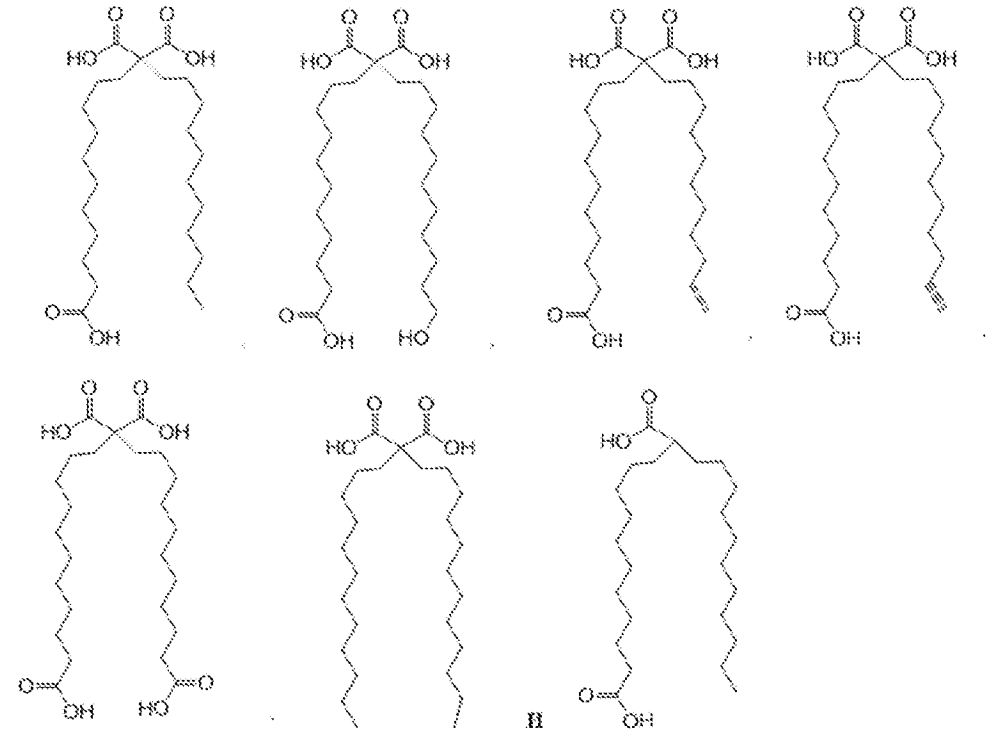
В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет формулу A1, например, жирная кислота формулы A1, где n и m независимо представляют собой число от 8 до 20, например, от 10 до 16. В другом варианте осуществления фрагмент жирной кислоты имеет формулу A1, и где по меньшей мере один из R^2 и R^3 представляет собой CO_2H.

В некоторых вариантах осуществления жирная кислота выбрана из следующих формул:

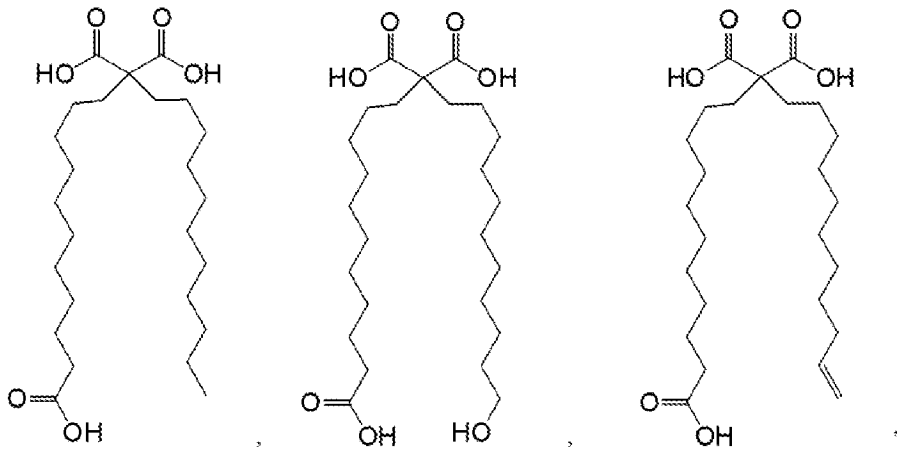


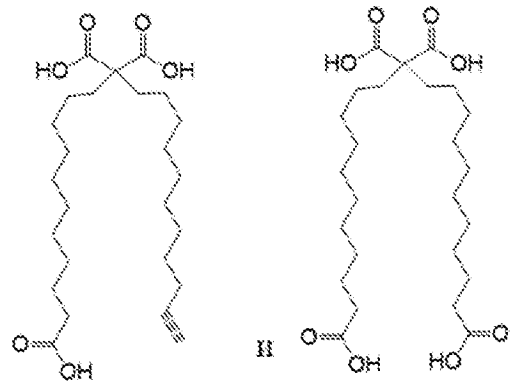
где Ak^3, Ak^4, Ak^5, Ak^6 и Ak^7 независимо представляют собой (C_{8-20})алкилен, R^5 и R^6 независимо представляют собой (C_{8-20})алкил.

В некоторых вариантах осуществления жирная кислота выбрана из следующих формул:



В некоторых вариантах осуществления жирная кислота выбрана из следующих формул:





В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет формулу A2 или A3. В конкретном варианте осуществления конъюгат содержит фрагмент жирной кислоты формулы A2, где p представляет собой число от 8 до 20, или фрагмент жирной кислоты формулы A3, где Ak представляет собой C_{8-20}алкилен.

7.9. Конъюгаты антител и лекарственных средств

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут быть конъюгированы, например, посредством линкера, с фрагментом, представляющим собой лекарственное средство. Для удобства такие конъюгаты называются в данном документе конъюгатами антител и лекарственных средств (или "ADC"), несмотря на тот факт, что один или несколько ABD могут быть на основе каркасных структур на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, например, MBM, содержащая один или несколько ABD на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, таких как ABD к TCR, содержащие аффилин-144160.

В определенных аспектах фрагмент, представляющий собой лекарственное средство, проявляет цитотоксическую или цитостатическую активность. В одном варианте осуществления фрагмент, представляющий собой лекарственное средство, выбран из майтанзиноида, ингибитора кинезиноподобного белка KIF11, ингибитора V-ATPазы (H^+-ATPазы вакуолярного типа), проапоптотического средства, ингибитора Bcl2 (белка 2 B-клеточной лимфомы), ингибитора MCL1 (белка 1 миелоидноклеточного лейкоза), ингибитора HSP90 (белка теплового шока 90), ингибитора IAP (ингибитора

апоптоза), ингибитора mTOR (механистической мишени рапамицина), стабилизатора микротрубочек, дестабилизатора микротрубочек, ауристатина, доластатина, MetAP (метионинаминопептидазы), ингибитора CRM1 (белка 1 поддержания структуры хромосом), ингибитора DPPIV (дипептидилпептидазы IV), ингибитора протеасом, ингибитора реакции переноса фосфорильной группы в митохондриях, ингибитора синтеза белка, ингибитора киназы, ингибитора CDK2 (циклинзависимой киназы 2), ингибитора CDK9 (циклинзависимой киназы 9), ингибитора кинезина, ингибитора HDAC (деацетилазы гистонов), средства, повреждающего ДНК, средства, алкилирующего ДНК, интеркалятора ДНК, средства, связывающегося с малой бороздкой ДНК, ингибитора РНК-полимеразы, ингибитора топоизомеразы или ингибитора DHFR (дигидрофолатредуктазы). В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представляющий собой лекарственное средство, представляет собой ион радиоактивного металла, такой как излучатели альфа-частиц, такие как 213Bi, или макроциклические хелаторы, пригодные для конъюгации ионов радиоактивных металлов, включая без ограничения 131In, 131LU, 131Y, 131Ho, 131Sm, с полипептидами. В одном варианте осуществления макроциклический хелатор представляет собой 1,4,7,10-тетраазациклододекан-N, N',N",N'"-тетрауксусную кислоту (DOTA).

В одном варианте осуществления линкер выбран из расщепляемого линкера, нерасщепляемого линкера, гидрофильного линкера, предварительно заряженного линкера или линкера на основе дикарбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления ADC представляют собой соединения в соответствии со структурной формулой (I):

$[D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$

или их соли, где каждый "D" представляет собой независимо от других цитотоксическое и/или цитостатическое средство ("лекарственное средство"); каждый "L" представляет собой независимо от других линкер; "Ab" представляет собой BCMA-связывающую молекулу, описанную в данном документе; каждый "XY" представляет собой связь, образованную между функциональной группой R^x в линкере и "комплементарной" функциональной группой R^y в антителе, и n представляет собой количество связанных лекарственных средств или соотношение лекарственное средство: антитело (DAR) в ADC.

Некоторые варианты осуществления различных антител (Ab), которые могут содержаться в ADC, включают различные варианты осуществления BCMA-связывающих молекул, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления ADC и/или солей структурной формулы (I) все D являются одинаковыми, и/или все L являются одинаковыми.

Некоторые варианты осуществления цитотоксических и/или цитостатических средств (D) и линкеров (L), которые могут содержаться в ADC по настоящему изобретению, а также количество цитотоксических и/или цитостатических средств, связанных с ADC, более подробно описаны ниже.

7.9.1. Цитотоксические и/или цитостатические средства

Цитотоксические и/или цитостатические средства могут представлять собой любые средства, которые, как известно, подавляют рост и/или репликацию клеток, и в частности раковых и/или опухолевых клеток, и/или уничтожают их. В литературе известны многочисленные средства, обладающие цитотоксическими и/или цитостатическими свойствами. Неограничивающие примеры классов цитотоксических и/или цитостатических средств включают в качестве примера и без ограничения радионуклиды, алкилирующие средства, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, средства, интеркалирующие ДНК (например, средства, связывающиеся с бороздками, такие как средства, связывающиеся с малой бороздкой), антиметаболиты РНК/ДНК, модуляторы клеточного цикла, ингибиторы киназ, ингибиторы синтеза белка, ингибиторы деацетилаз гистонов, ингибиторы митохондрий и антимитотические средства.

Ниже приведены конкретные неограничивающие примеры средств в пределах некоторых из этих различных классов.

Алкилирующие средства: асалей ((L-лейцин, N-[N-ацетил-4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-D/L-фенилаланил]-, этиловый сложный эфир; NSC 167780; регистрационный № по CAS 3577897)); AZQ ((1,4-циклогексадиен-1,4-дикарбаминовая кислота, 2,5-бис(1-азиридинил)-3,6-диоксо-, диэтиловый сложный эфир; NSC 182986; регистрационный № по CAS 57998682)); BCNU ((N, N'-бис(2-хлорэтил)-N-нитрозомочевина; NSC 409962; регистрационный № по CAS 154938)); бусульфан (1,4-бутандиолдиметансульфонат; NSC 750; регистрационный № по CAS 55981); (карбоксифталато)платина (NSC 27164; регистрационный № по CAS 65296813); CBDCA ((цис-(1,1-циклобутандикарбоксилато)диаминоплатина(II)); NSC 241240; регистрационный № по CAS 41575944)); CCNU ((N-(2-хлорэтил)-N'-циклогексил-N-нитрозомочевина; NSC 79037; регистрационный № по CAS 13010474)); CHIP (ипроплатин; NSC 256927); хлорамбуцил (NSC 3088; регистрационный № по CAS 305033); хлорозотоцин ((2-[[[(2-хлорэтил)нитрозамино]карбонил]амино]-2-дезокси-D-глюкопираноза; NSC 178248; регистрационный № по CAS 54749905)); цис-платина (цисплатин; NSC 119875; регистрационный № по CAS 15663271); кломезон (NSC 338947; регистрационный № по CAS 88343720); цианоморфолинодоксорубицин (NCS 357704; регистрационный № по CAS 88254073); циклодизон (NSC 348948; регистрационный № по CAS 99591738); диангидрогалактит (5,6-диэпоксидульцит; NSC 132313; регистрационный № по CAS 23261203); фтордопан (5-[(2-хлорэтил)(2-фторэтил)амино]-6-метилурацил; NSC 73754; регистрационный № по CAS 834913); гепсульфам (NSC 329680; регистрационный № по CAS 96892578); гикантон (NSC 142982; регистрационный № по CAS 23255938); мелфалан (NSC 8806; регистрационный № по CAS 3223072); метил-CCNU (1-(2-хлорэтил)-3-(транс-4-метилциклогексан)-1-нитрозомочевина; NSC 95441; 13909096); митомицин C (NSC 26980; регистрационный № по CAS 50077); митозоламид (NSC 353451; регистрационный № по CAS 85622953); азотистый иприт (гидрохлорид бис(2-хлорэтил)метиламина; NSC 762; регистрационный № по CAS 55867); PCNU ((1-(2-

хлорэтил)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-нитрозомочевина; NSC 95466; регистрационный № по CAS 13909029)); пиперазиновый алкилятор (дигидрохлорид (1-(2-хлорэтил)-4-(3-хлорпропил)пиперазина; NSC 344007)); пиперазиндион (NSC 135758; регистрационный № по CAS 41109802); пипоброман ((N, N-бис(3-бромпропионил)пиперазин; NSC 25154; регистрационный № по CAS 54911)); порфиромицин (N-метилмитомицин C; NSC 56410; регистрационный № по CAS 801525); спирогидантоиновый иприт (NSC 172112; регистрационный № по CAS 56605164); тероксирон (триглицидилизоцианурат; NSC 296934; регистрационный № по CAS 2451629); тетраплатин (NSC 363812; регистрационный № по CAS 62816982); тиотепа (N, N',N''-три-1,2-этандиилтиофосфорамид; NSC 6396; регистрационный № по CAS 52244); триэтиленмеламин (NSC 9706; регистрационный № по CAS 51183); урациловый иприт (десметилдопан; NSC 34462; регистрационный № по CAS 66751); Yoshi-864 (гидрохлорид бис(3-мезилоксипропил)амина; NSC 102627; регистрационный № по CAS 3458228).

Ингибиторы топоизомеразы I: камптотецин (NSC 94600; регистрационный № по CAS 7689-03-4); различные производные и аналоги камптотецина (например, NSC 100880, NSC 603071, NSC 107124, NSC 643833, NSC 629971, NSC 295500, NSC 249910, NSC 606985, NSC 74028, NSC 176323, NSC 295501, NSC 606172, NSC 606173, NSC 610458, NSC 618939, NSC 610457, NSC 610459, NSC 606499, NSC 610456, NSC 364830 и NSC 606497); морфолиноизоксорубицин (NSC 354646; регистрационный № по CAS 89196043); SN-38 (NSC 673596; регистрационный № по CAS 86639-52-3).

Ингибиторы топоизомеразы II: доксорубицин (NSC 123127; регистрационный № по CAS 25316409); амонафид (бензизохинолиндион; NSC 308847; регистрационный № по CAS 69408817); m-AMSA ((4'-(9-акридиниламино)-3'-метоксиметансульфонанилид; NSC 249992; регистрационный № по CAS 51264143)); производное антрапиразола (NSC 355644); этопозид (VP-16; NSC 141540; регистрационный № по CAS 33419420); пиразолоакридин (пиразоло[3,4,5-kl]акридин-2(6H)пропанамин, 9-метокси-N, N-диметил-5-нитро-, монометансульфонат; NSC 366140; регистрационный № по CAS 99009219); гидрохлорид бисантрена (NSC 337766; регистрационный № по CAS 71439684); даунорубицин (NSC 821151; регистрационный № по CAS 23541506); дезоксидоксорубицин (NSC 267469; регистрационный № по CAS 63950061); митоксантрон (NSC 301739; регистрационный № по CAS 70476823); меногарил (NSC 269148; регистрационный № по CAS 71628961); N, N-дибензилдауномицин (NSC 268242; регистрационный № по CAS 70878512); оксантразол (NSC 349174; регистрационный № по CAS 105118125); рубидазон (NSC 164011; регистрационный № по CAS 36508711); тенипозид (VM-26; NSC 122819; регистрационный № по CAS 29767202).

Средства, интеркалирующие ДНК: антрамицин (регистрационный № по CAS 4803274); чикамицин A (регистрационный № по CAS 89675376); томаймицин (регистрационный № по CAS 35050556); DC-81 (регистрационный № по CAS 81307246); сибиромицин (регистрационный № по CAS 12684332); производное пирролобензодиазепина (регистрационный № по CAS 945490095); SGD-1882 ((S)-2-(4-

аминофенил)-7-метокси-8-(3-4-(S)-7-метокси-2-(4-метоксифенил)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-5-(11aH)-он); SG2000 (SJG-136; (11aS,11a'S)-8,8'-(пропан-1,3-диилбис(окси)бис(7-метокси-2-метилен-2,3-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-5(11aH)-он); NSC 694501; регистрационный № по CAS 232931576).

Антиметаболиты РНК/ДНК: L-аланозин (NSC 153353; регистрационный № по CAS 59163416); 5-азацитидин (NSC 102816; регистрационный № по CAS 320672); 5-фторурацил (NSC 19893; регистрационный № по CAS 51218); ацивицин (NSC 163501; регистрационный № по CAS 42228922); производное аминоптерина N-[2-хлор-5-[[(2,4-диамино-5-метил-6-хиназолинил)метил]амино]бензоил]-L-аспарагиновая кислота (NSC 132483); производное аминоптерина N-[4-[[(2,4-диамино-5-этил-6-хиназолинил)метил]амино]бензоил]-L-аспарагиновая кислота (NSC 184692); производное аминоптерина моногидрат N-[2-хлор-4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]амино]бензоил]-L-аспарагиновой кислоты (NSC 134033); антифолат ((N$^{\alpha}$-(4-амино-4-дезоксиптероил)-N^{7}-гемифталоил-L-орнитин; NSC 623017)); растворимый антифолат Бейкера (NSC 139105; регистрационный № по CAS 41191042); дихлораллилаусон (2-(3,3-дихлораллил)-3-гидрокси-1,4-нафтохинон; NSC 126771; регистрационный № по CAS 36417160); бреквинар (NSC 368390; регистрационный № по CAS 96201886); фторафур (пролекарство; 5-фтор-1-(тетрагидро-2-фурил)урацил; NSC 148958; регистрационный № по CAS 37076689); 5,6-дигидро-5-азацитидин (NSC 264880; регистрационный № по CAS 62402317); метотрексат (NSC 740; регистрационный № по CAS 59052); производное метотрексата (N-[[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]-1-нафталинил]карбонил]-L-глутаминовая кислота; NSC 174121); PALA (N-(фосфоноацетил)-L-аспартат; NSC 224131; регистрационный № по CAS 603425565); пиразофурин (NSC 143095; регистрационный № по CAS 30868305); триметрексат (NSC 352122; регистрационный № по CAS 82952645).

Антиметаболиты ДНК: 3-HP (NSC 95678; регистрационный № по CAS 3814797); 2'-дезокси-5-фторуридин (NSC 27640; регистрационный № по CAS 50919); 5-HP (NSC 107392; регистрационный № по CAS 19494894); α-TGDR (α-2'-дезокси-6-тиогуанозин; NSC 71851; регистрационный № по CAS 2133815); глицинат афидиколина (NSC 303812; регистрационный № по CAS 92802822); Ara-C (цитозинарабинозид; NSC 63878; регистрационный № по CAS 69749); 5-аза-2'-дезоксицитидин (NSC 127716; регистрационный № по CAS 2353335); β-TGDR (β-2'-дезокси-6-тиогуанозин; NSC 71261; регистрационный № по CAS 789617); циклоцитидин (NSC 145668; регистрационный № по CAS 10212256); гуаназол (NSC 1895; регистрационный № по CAS 1455772); гидроксимочевина (NSC 32065; регистрационный № по CAS 127071); инозингликодиальдегид (NSC 118994; регистрационный № по CAS 23590990); макбецин II (NSC 330500; регистрационный № по CAS 73341738); пиразолоимидазол (NSC 51143; регистрационный № по CAS 6714290); тиогуанин (NSC 752; регистрационный № по CAS 154427); тиопурин (NSC 755; регистрационный № по CAS 50442).

Модуляторы клеточного цикла: силибинин (регистрационный № по CAS 22888-70-6); галлат эпигаллокатехина (EGCG; регистрационный № по CAS 989515); производные процианидина (например, процианидин A1 [регистрационный № по CAS 103883030], процианидин B1 [регистрационный № по CAS 20315257], процианидин B4 [регистрационный № по CAS 29106512], арекатанин B1 [регистрационный № по CAS 79763283]); изофлавоны (например, генистеин [4',5,7-тригидроксиизофлавон; регистрационный № по CAS 446720], дайдзеин [4',7-дигидроксиизофлавон, регистрационный № по CAS 486668]; индол-3-карбинол (регистрационный № по CAS 700061); кверцетин (NSC 9219; регистрационный № по CAS 117395); эстрамустин (NSC 89201; регистрационный № по CAS 2998574); нокодазол (регистрационный № по CAS 31430189); подофиллотоксин (регистрационный № по CAS 518285); тартрат винорелбина (NSC 608210; регистрационный № по CAS 125317397); криптофицин (NSC 667642; регистрационный № по CAS 124689652).

Ингибиторы киназ: афатиниб (регистрационный № по CAS 850140726); акситиниб (регистрационный № по CAS 319460850); ARRY-438162 (биниметиниб) (регистрационный № по CAS 606143899); босутиниб (регистрационный № по CAS 380843754); кабозантиниб (регистрационный № по CAS 1140909483); церитиниб (регистрационный № по CAS 1032900256); кризотиниб (регистрационный № по CAS 877399525); дабрафениб (регистрационный № по CAS 1195765457); дазатиниб (NSC 732517; регистрационный № по CAS 302962498); эрлотиниб (NSC 718781; регистрационный № по CAS 183319699); эверолимус (NSC 733504; регистрационный № по CAS 159351696); фостаматиниб (NSC 745942; регистрационный № по CAS 901119355); гефитиниб (NSC 715055; регистрационный № по CAS 184475352); ибрутиниб (регистрационный № по CAS 936563961); иматиниб (NSC 716051; регистрационный № по CAS 220127571); лапатиниб (регистрационный № по CAS 388082788); ленватиниб (регистрационный № по CAS 857890392); мубритиниб (CAS 366017096); нилотиниб (регистрационный № по CAS 923288953); нинтеданиб (регистрационный № по CAS 656247175); палбоциклиб (регистрационный № по CAS 571190302); пазопаниб (NSC 737754; регистрационный № по CAS 635702646); пегаптаниб (регистрационный № по CAS 222716861); понатиниб (регистрационный № по CAS 1114544318); рапамицин (NSC 226080; регистрационный № по CAS 53123889); регорафениб (регистрационный № по CAS 755037037); AP 23573 (ридафоролимус) (регистрационный № по CAS 572924540); INCB018424 (руксолитиниб) (регистрационный № по CAS 1092939177); ARRY-142886 (селуметиниб) (NSC 741078; регистрационный № по CAS 606143-52-6); сиролимус (NSC 226080; регистрационный № по CAS 53123889); сорафениб (NSC 724772; регистрационный № по CAS 475207591); сунитиниб (NSC 736511; регистрационный № по CAS 341031547); тофацитиниб (регистрационный № по CAS 477600752); темсиролимус (NSC 683864; регистрационный № по CAS 163635043); траметиниб (регистрационный № по CAS 871700173); вандетаниб (регистрационный № по CAS 443913733); вемурафениб (регистрационный № по CAS 918504651); SU6656 (регистрационный № по CAS

330161870); CEP-701 (лесауртиниб) (регистрационный № по CAS 111358884); XL019 (регистрационный № по CAS 945755566); PD-325901 (регистрационный № по CAS 391210109); PD-98059 (регистрационный № по CAS 167869218); АТФ-конкурирующие ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103 (регистрационный № по CAS 371935749), PP242 (регистрационный № по CAS 1092351671), PP30 (регистрационный № по CAS 1092788094), торин 1 (регистрационный № по CAS 1222998368), LY294002 (регистрационный № по CAS 154447366), XL-147 (регистрационный № по CAS 934526893), CAL-120 (регистрационный № по CAS 870281348), ETP-45658 (регистрационный № по CAS 1198357797), PX 866 (регистрационный № по CAS 502632668), GDC-0941 (регистрационный № по CAS 957054307), BGT226 (регистрационный № по CAS 1245537681), BEZ235 (регистрационный № по CAS 915019657), XL-765 (регистрационный № по CAS 934493762).

Ингибиторы синтеза белка: акрифлавин (регистрационный № по CAS 65589700); амикацин (NSC 177001; регистрационный № по CAS 39831555); арбекацин (регистрационный № по CAS 51025855); астромицин (регистрационный № по CAS 55779061); азитромицин (NSC 643732; регистрационный № по CAS 83905015); беканамицин (регистрационный № по CAS 4696768); хлортетрациклин (NSC 13252; регистрационный № по CAS 64722); кларитромицин (NSC 643733; регистрационный № по CAS 81103119); клиндамицин (регистрационный № по CAS 18323449); кломоциклин (регистрационный № по CAS 1181540); циклогексимид (регистрационный № по CAS 66819); дактиномицин (NSC 3053; регистрационный № по CAS 50760); далфопристин (регистрационный № по CAS 112362502); демеклоциклин (регистрационный № по CAS 127333); дибекацин (регистрационный № по CAS 34493986); дигидрострептомицин (регистрационный № по CAS 128461); диритромицин (регистрационный № по CAS 62013041); доксициклин (регистрационный № по CAS 17086281); эметин (NSC 33669; регистрационный № по CAS 483181); эритромицин (NSC 55929; регистрационный № по CAS 114078); флуритромицин (регистрационный № по CAS 83664208); фрамицетин (неомицин B; регистрационный № по CAS 119040); гентамицин (NSC 82261; регистрационный № по CAS 1403663); глицилциклины, такие как тигециклин (регистрационный № по CAS 220620097); гигромицин B (регистрационный № по CAS 31282049); изепамицин (регистрационный № по CAS 67814760); джозамицин (NSC 122223; регистрационный № по CAS 16846245); канамицин (регистрационный № по CAS 8063078); кетолиды, такие как телитромицин (регистрационный № по CAS 191114484), цетромицин (регистрационный № по CAS 205110481) и солитромицин (регистрационный № по CAS 760981837); линкомицин (регистрационный № по CAS 154212); лимециклин (регистрационный № по CAS 992212); меклоциклин (NSC 78502; регистрационный № по CAS 2013583); метациклин (рондомицин; NSC 356463; регистрационный № по CAS 914001); мидекамицин (регистрационный № по CAS 35457808); миноциклин (NSC 141993; регистрационный № по CAS 10118908); миокамицин (регистрационный № по CAS 55881077); неомицин (регистрационный № по CAS 119040); нетилмицин

(регистрационный № по CAS 56391561); олеандомицин (регистрационный № по CAS 3922905); оксазолидиноны, такие как эперезолид (регистрационный № по CAS 165800044), линезолид (регистрационный № по CAS 165800033), посизолид (регистрационный № по CAS 252260029), радезолид (регистрационный № по CAS 869884786), ранбезолид (регистрационный № по CAS 392659380), сутезолид (регистрационный № по CAS 168828588), тедизолид (регистрационный № по CAS 856867555); окситетрациклин (NSC 9169; регистрационный № по CAS 2058460); паромомицин (регистрационный № по CAS 7542372); пенимепициклин (регистрационный № по CAS 4599604); ингибиторы пептидилтрансферазы, например, хлорамфеникол (NSC 3069; регистрационный № по CAS 56757) и его производные, такие как азидамфеникол (регистрационный № по CAS 13838089), флорфеникол (регистрационный № по CAS 73231342) и тиамфеникол (регистрационный № по CAS 15318453), а также плевромутилины, такие как ретапамулин (регистрационный № по CAS 224452668), тиамулин (регистрационный № по CAS 55297955), вальнемулин (регистрационный № по CAS 101312929); пирлимицин (регистрационный № по CAS 79548735); пуромицин (NSC 3055; регистрационный № по CAS 53792); хинупристин (регистрационный № по CAS 120138503); рибостамицин (регистрационный № по CAS 53797356); рокитамицин (регистрационный № по CAS 74014510); ролитетрациклин (регистрационный № по CAS 751973); рокситромицин (регистрационный № по CAS 80214831); сизомицин (регистрационный № по CAS 32385118); спектиномицин (регистрационный № по CAS 1695778); спирамицин (регистрационный № по CAS 8025818); стрептограмины, такие как пристинамицин (регистрационный № по CAS 270076603), хинупристин/далфопристин (регистрационный № по CAS 126602899) и виргиниамицин (регистрационный № по CAS 11006761); стрептомицин (регистрационный № по CAS 57921); тетрациклин (NSC 108579; регистрационный № по CAS 60548); тобрамицин (регистрационный № по CAS 32986564); тролеандомицин (регистрационный № по CAS 2751099); тилозин (регистрационный № по CAS 1401690); вердамицин (регистрационный № по CAS 49863481).

Ингибиторы деацетилаз гистонов: абексиностат (регистрационный № по CAS 783355602); белиностат (NSC 726630; регистрационный № по CAS 414864009); чидамид (регистрационный № по CAS 743420022); энтиностат (регистрационный № по CAS 209783802); гивиностат (регистрационный № по CAS 732302997); моцетиностат (регистрационный № по CAS 726169739); панобиностат (регистрационный № по CAS 404950807); квизиностат (регистрационный № по CAS 875320299); резминостат (регистрационный № по CAS 864814880); ромидепсин (регистрационный № по CAS 128517077); сульфорафан (регистрационный № по CAS 4478937); тиоуреидобутиронитрил (Kevetrin™; регистрационный № по CAS 6659890); вальпроевая кислота (NSC 93819; регистрационный № по CAS 99661); вориностат (NSC 701852; регистрационный № по CAS 149647789); ACY-1215 (роцилиностат; регистрационный № по CAS 1316214524); CUDC-101 (регистрационный № по CAS 1012054599); CHR-2845 (тефиностат; регистрационный № по CAS 914382608); CHR-3996 (регистрационный № по CAS

1235859138); 4SC-202 (регистрационный № по CAS 910462430); CG200745 (регистрационный № по CAS 936221339); SB939 (прациностат; регистрационный № по CAS 929016966).

Ингибиторы митохондрий: панкратистатин (NSC 349156; регистрационный № по CAS 96281311); родамин-123 (регистрационный № по CAS 63669709); эдельфозин (NSC 324368; регистрационный № по CAS 70641519); сукцинат d-альфа-токоферола (NSC 173849; регистрационный № по CAS 4345033); соединение 11β (регистрационный № по CAS 865070377); аспирин (NSC 406186; регистрационный № по CAS 50782); эллиптицин (регистрационный № по CAS 519233); берберин (регистрационный № по CAS 633658); церуленин (регистрационный № по CAS 17397896); GX015-070 (Obatoclax®; 2-(2-((3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен)-3-метокси-2H-пиррол-5-ил)-1H-индол; NSC 729280; регистрационный № по CAS 803712676); целастрол (триптерин; регистрационный № по CAS 34157830); метформин (NSC 91485; регистрационный № по CAS 1115704); бриллиантовый зеленый (NSC 5011; регистрационный № по CAS 633034); ME-344 (регистрационный № по CAS 1374524556).

Антимитотические средства: аллоколхицин (NSC 406042); ауристатины, такие как MMAE (монометилауристатин E; регистрационный № по CAS 474645-27-7) и MMAF (монометилауристатин F; регистрационный № по CAS 745017-94-1; галихондрин B (NSC 609395); колхицин (NSC 757; регистрационный № по CAS 64868); производное колхицина (N-бензоилдеацетилбензамид; NSC 33410; регистрационный № по CAS 63989753); доластатин 10 (NSC 376128; регистрационный № по CAS 110417-88-4); майтанзин (NSC 153858; регистрационный № по CAS 35846-53-8); розоксин (NSC 332598; регистрационный № по CAS 90996546); таксол (NSC 125973; регистрационный № по CAS 33069624); производное таксола (2'-N-[3-(диметиламино)пропил]глутарамат таксола; NSC 608832); тиоколхицин (3-деметилтиоколхицин; NSC 361792); тритилцистеин (NSC 49842; регистрационный № по CAS 2799077); сульфат винбластина (NSC 49842; регистрационный № по CAS 143679); сульфат винкристина (NSC 67574; регистрационный № по CAS 2068782).

Любое из этих средств, которые содержат или которые могут быть модифицированы таким образом, чтобы они содержали сайт прикрепления к BCMA-связывающей молекуле, может быть включено в ADC, раскрытые в данном документе.

В одном варианте осуществления цитотоксическое и/или цитостатическое средство представляет собой антимитотическое средство.

В другом варианте осуществления цитотоксическое и/или цитостатическое средство представляет собой ауристатин, например, монометилауристатин E ("MMAE") или монометилауристатин F ("MMAF").

7.9.2. Линкеры для ADC

В ADC по настоящему изобретению цитотоксические и/или цитостатические средства связаны с BCMA-связывающей молекулой посредством линкеров для ADC. Линкер для ADC, связывающий цитотоксическое и/или цитостатическое средство с

BCMA-связывающей молекулой в ADC, может быть коротким, длинным, гидрофобным, гидрофильным, гибким или жестким или может состоять из сегментов, каждый из которых независимо обладает одним или несколькими из вышеуказанных свойств, так что линкер может содержать сегменты, обладающие различными свойствами. Линкеры могут быть поливалентными, так что они ковалентно связывают более одного средства с одним сайтом в BCMA-связывающей молекуле, или моновалентными, так что они ковалентно связывают одно средство с одним сайтом в BCMA-связывающей молекуле.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, линкеры для ADC связывают цитотоксические и/или цитостатические средства с BCMA-связывающей молекулой посредством образования ковалентной связи с цитотоксическим и/или цитостатическим средством в одном местоположении и ковалентной связи с BCMA-связывающей молекулой в другом. Ковалентные связи образуются посредством реакции между функциональными группами в линкере для ADC и функциональными группами в средствах и BCMA-связывающей молекуле. Используемое в данном документе выражение "линкер для ADC" предназначено для включения (i) неконъюгированных форм линкера для ADC, которые содержат функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с цитотоксическим и/или цитостатическим средством, и функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с BCMA-связывающей молекулой; (ii) частично конъюгированных форм линкера для ADC, которые содержат функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с BCMA-связывающей молекулой, и которые при этом являются ковалентно связанными с цитотоксическим и/или цитостатическим средством, или наоборот; и (iii) полностью конъюгированных форм линкера для ADC, которые являются ковалентно связанными как с цитотоксическим и/или цитостатическим средством, так и с BCMA-связывающей молекулой. В некоторых вариантах осуществления линкеров для ADC и ADC по настоящему изобретению, а также синтонов, применяемых для конъюгации линкеров, связанных со средствами, с BCMA-связывающими молекулами, фрагменты, содержащие функциональные группы в линкере для ADC, и ковалентные связи, образованные между линкером для ADC и BCMA-связывающей молекулой, конкретно проиллюстрированы в виде R_x и XY соответственно.

Линкеры для ADC могут являться, хотя и не обязательно должны, химически стабильными в условиях снаружи клетки и могут быть разработаны таким образом, чтобы они расщеплялись, разрушались и/или иным образом специфически деградировали внутри клетки. В качестве альтернативы можно применять линкеры для ADC, которые не разработаны таким образом, чтобы они специфически расщеплялись или деградировали внутри клетки. Выбор стабильного или нестабильного линкера для ADC может зависеть от токсичности цитотоксического и/или цитостатического средства. В случае со средствами, которые являются токсичными для нормальных клеток, можно применять стабильные линкеры. Можно использовать средства, которые являются селективными или нацеливающимися и характеризуются низкой токсичностью в отношении нормальных

клеток, при этом химическая стабильность линкера для ADC во внеклеточной среде является менее важной. Известно большое разнообразие линкеров для ADC, применимых для связывания лекарственных средств с BCMA-связывающими молекулами в качестве составной части ADC. Любой из этих линкеров для ADC, а также другие линкеры для ADC можно применять для связывания цитотоксических и/или цитостатических средств с BCMA-связывающей молекулой в ADC по настоящему изобретению.

Иллюстративные поливалентные линкеры для ADC, которые можно применять для связывания множества цитотоксических и/или цитостатических средств с одной BCMA-связывающей молекулой, описаны, например, в WO 2009/073445; WO 2010/068795; WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640. Например, технология линкеров Fleximer, разработанная Mersana et al., обладает потенциалом в отношении обеспечения получения ADC с высоким DAR и хорошими физико-химическими свойствами. Как показано ниже, технология от Mersana основана на включении молекул лекарственного средства в солюбилизирующий полиацетальный каркас с помощью последовательности сложноэфирных связей. Данная методика обеспечивает получение ADC с высокой нагрузкой (до 20 DAR) при сохранении в то же время хороших физико-химических свойств.

Дополнительные примеры линкеров дендритного типа можно найти в US 2006/116422; US 2005/271615; de Groot et al., 2003, Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494; Amir et al., 2003, Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499; Shamis et al., 2004, J. Am. Chem. Soc. 126:1726-1731; Sun et al., 2002, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215; Sun et al., 2003, Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768; King et al., 2002, Tetrahedron Letters 43:1987-1990.

Иллюстративные моновалентные линкеры для ADC, которые можно применять, описаны, например, в Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100; Kitson et al., 2013, CROs-MOs--Chemica-ggi--Chemistry Today 31(4):30-38; Ducry et al., 2010, Bioconjugate Chem. 21:5-13; Zhao et al., 2011, J. Med. Chem. 54:3606-3623; патенте США № 7223837; патенте США № 8568728; патенте США № 8535678 и WO2004010957.

В качестве примера и без ограничения некоторые расщепляемые и нерасщепляемые линкеры для ADC, которые могут быть включены в ADC, описаны ниже.

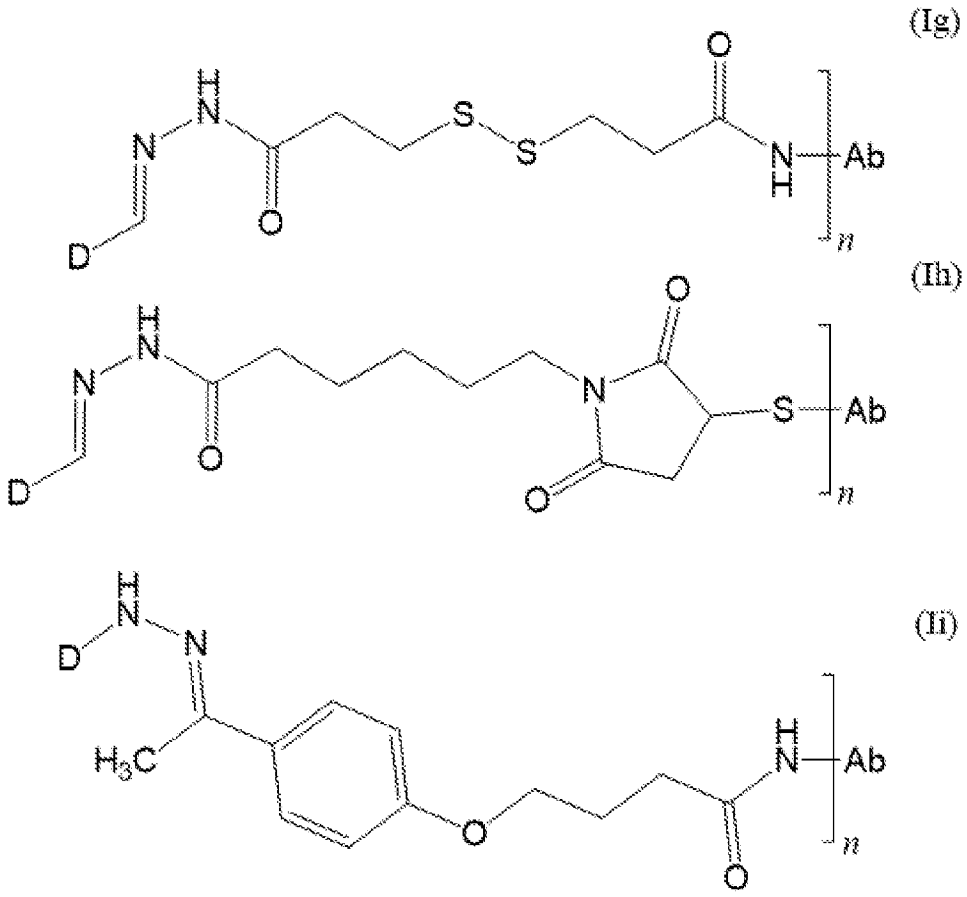
7.9.2.1. Расщепляемые линкеры для ADC

В определенных вариантах осуществления выбранный линкер для ADC является расщепляемым in vivo. Расщепляемые линкеры для ADC могут содержать химически или ферментативно нестабильные или деградируемые связи. В случае с расщепляемыми линкерами для ADC высвобождение лекарственного средства обычно зависит от процессов внутри клетки, таких как восстановление в цитоплазме, воздействие кислых условий в лизосоме или расщепление посредством специфичных протеаз или других ферментов в клетке. Расщепляемые линкеры для ADC обычно содержат одну или

несколько химических связей, которые являются химически либо ферментативно расщепляемыми, тогда как остальная часть линкера для ADC является нерасщепляемой. В определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит химически неустойчивую группу, такую как гидразоновые и/или дисульфидные группы. В линкерах, содержащих химически неустойчивые группы, используются различия в свойствах между плазмой крови и некоторыми цитоплазматическими компартментами. Внутриклеточные условия, содействующие высвобождению лекарственного средства гидразонсодержащими линкерами для ADC, представляют собой кислую среду эндосом и лизосом, тогда как дисульфидсодержащие линкеры для ADC восстанавливаются в цитозоле, который содержит высокие концентрации тиолов, например, глутатиона. В определенных вариантах осуществления стабильность линкера для ADC, содержащего химически неустойчивую группу, в плазме крови можно увеличить посредством введения стерического несоответствия с использованием заместителей вблизи химически неустойчивой группы.

Кислотонеустойчивые группы, такие как гидразоновые, остаются интактными в ходе системного кровообращения в среде крови с нейтральным pH (pH 7,3-7,5) и подвергаются гидролизу и высвобождают лекарственное средство после интернализации ADC в слабокислые эндосомальные (pH 5,0-6,5) и лизосомальные (pH 4,5-5,0) компартменты клетки. Было показано, что данный pH-зависимый механизм высвобождения связан с неспецифическим высвобождением лекарственного средства. Для повышения стабильности гидразоновой группы линкера для ADC линкер для ADC можно изменять посредством химической модификации, например, замещения, что обеспечивает возможность перестраивания для достижения более эффективного высвобождения в лизосоме с минимизированными потерями в кровотоке.

Гидразон-содержащие линкеры для ADC могут содержать дополнительные сайты расщепления, такие как дополнительные кислотонеустойчивые сайты расщепления и/или ферментативно неустойчивые сайты расщепления. ADC, содержащие иллюстративные гидразонсодержащие линкеры для ADC, включают следующие структуры:



где D и Ab представляют собой цитотоксическое и/или цитостатическое средство (лекарственное средство) и Ab соответственно, и n представляет собой количество линкеров для ADC с лекарственным средством, связанных с BCMA-связывающей молекулой. В определенных линкерах для ADC, таких как линкер (Ig), линкер для ADC содержит две расщепляемые группы - дисульфидный и гидразоновый фрагменты. В случае с такими линкерами для ADC для эффективного высвобождения немодифицированного лекарственного средства в свободной форме требуется кислое значение pH или восстановление дисульфида и кислое значение pH. Было показано, что такие линкеры, как (Ih) и (Ii), являются эффективными с одним гидразоновым сайтом расщепления.

Дополнительные линкеры для ADC, которые остаются интактными в ходе системного кровообращения и подвергаются гидролизу и высвобождают лекарственное средство, когда ADC интернализируется в кислые клеточные компартменты, содержат карбонаты. Такие линкеры для ADC могут быть применимыми в случаях, когда цитотоксическое и/или цитостатическое средство может быть ковалентно присоединено посредством атома кислорода.

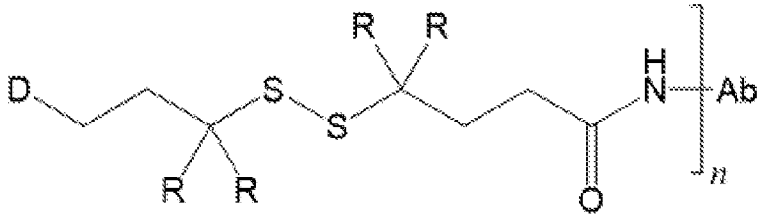
Другие кислотонеустойчивые группы, которые могут быть включены в линкеры для ADC, включают цис-аконитил-содержащие линкеры для ADC. Химические свойства цис-аконитила обусловлены карбоновой кислотой, смежной с амидной связью, что обеспечивает ускорение гидролиза амидов в кислых условиях.

Расщепляемые линкеры для ADC могут также содержать дисульфидную группу.

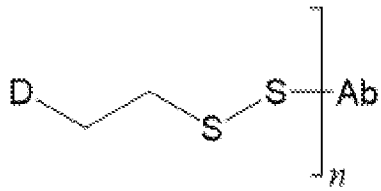
Дисульфиды являются термодинамически стабильными при физиологическом значении pH и разработаны таким образом, чтобы они высвобождали лекарственное средство при интернализации внутрь клеток, где цитозоль обеспечивает в значительной степени более восстановительную среду по сравнению с внеклеточной средой. Для разрыва дисульфидных связей обычно требуется присутствие цитоплазматического тиольного кофактора, такого как (восстановленный) глутатион (GSH), так что дисульфидсодержащие линкеры для ADC являются довольно стабильными в кровотоке, избирательно высвобождая лекарственное средство в цитозоле. Внутриклеточный белок-фермент дисульфидизомераза или подобные ферменты, способные расщеплять дисульфидные связи, могут также способствовать предпочтительному расщеплению дисульфидных связей внутри клеток. Сообщалось, что GSH присутствует в клетках в диапазоне концентраций 0,5-10 мМ по сравнению со в значительной степени более низкой концентрацией GSH или цистеина, наиболее широко распространенного низкомолекулярного тиола, в кровотоке при примерно 5 опухолевых клетках, при этом нарушенный ток крови приводит к состоянию гипоксии, в результате чего повышается активность восстановительных ферментов и, следовательно, еще больше возрастают концентрации глутатиона. В определенных вариантах осуществления стабильность дисульфидсодержащего линкера для ADC in vivo можно повысить посредством химической модификации линкера для ADC, например, посредством применения стерического несоответствия рядом с дисульфидной связью.

ADC, содержащие иллюстративные дисульфидсодержащие линкеры для ADC, включают следующие структуры:

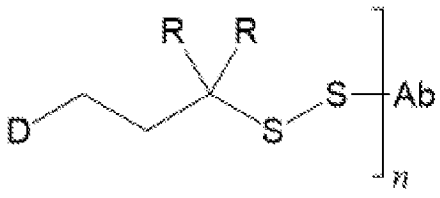
(Ij)



(Ik)



(II)



где D и Ab представляют собой лекарственное средство и BCMA-связывающую

молекулу соответственно, при этом n представляет собой количество линкеров для ADC с лекарственным средством, связанных с BCMA-связывающей молекулой, и R в каждом случае независимо выбран, например, из водорода или алкила. В определенных вариантах осуществления увеличение стерического несоответствия рядом с дисульфидной связью приводит к увеличению стабильности линкера для ADC. Структуры, такие как (Ij) и (Il), демонстрируют увеличенную стабильность in vivo, если одна или несколько групп R выбраны из низшего алкила, такого как метил.

Другой тип расщепляемого линкера для ADC, который можно применять, представляет собой линкер для ADC, который специфически расщепляется ферментом. Такие линкеры для ADC, как правило, представляют собой линкеры на основе пептидов или содержат пептидные участки, которые выступают в качестве субстратов для ферментов. Линкеры для ADC на основе пептидов оказываются более стабильными в плазме крови и внеклеточной среде, чем химически неустойчивые линкеры для ADC. Пептидные связи обычно характеризуются хорошей стабильностью в сыворотке крови, поскольку лизосомальные протеолитические ферменты обладают очень низкой активностью в крови вследствие наличия эндогенных ингибиторов и неблагоприятно высокого значения pH крови по сравнению с лизосомами. Высвобождение лекарственного средства из BCMA-связывающей молекулы происходит специфически благодаря действию лизосомальных протеаз, например, катепсина и плазмина. Эти протеазы могут присутствовать на повышенных уровнях в определенных опухолевых клетках.

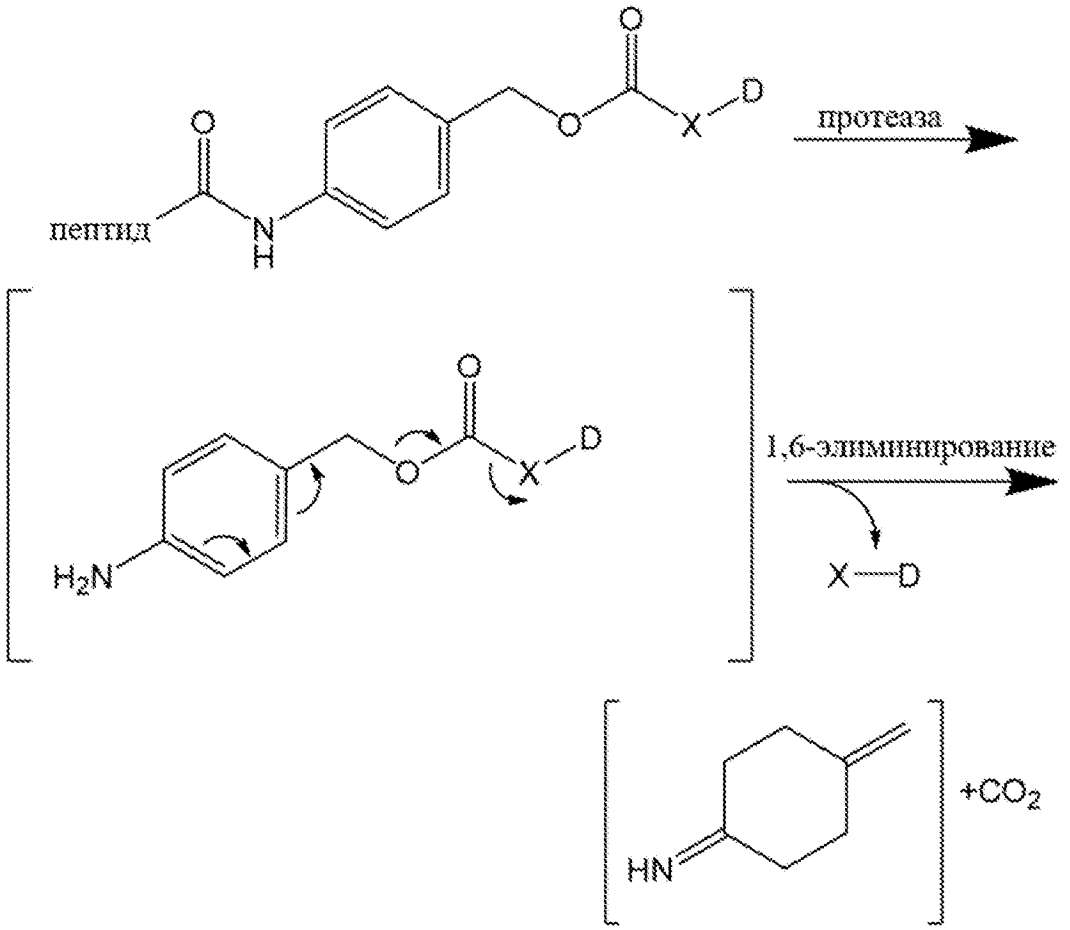
В иллюстративных вариантах осуществления расщепляемый пептид выбран из тетрапептидов, таких как Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO:512), Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO:513) или дипептидов, таких как Val-Cit, Val-Ala, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Val-(D)Asp, Phe-Lys, Ile-Val, Asp-Val, His-Val, NorVal-(D)Asp, Ala-(D)Asp 5, Met-Lys, Asn-Lys, Ile-Pro, Me3Lys-Pro, PhenylGly-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, AM Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, AW Met-(D)Lys и Asn-(D)Lys. В определенных вариантах осуществления дипептиды могут быть выбраны вместо более длинных полипептидов вследствие гидрофобности более длинных пептидов.

Были описаны разнообразные расщепляемые линкеры для ADC на основе дипептидов, применимые для связывания лекарственных средств, таких как доксорубицин, митомицин, камптотецин, пирролобензодиазепин, таллизомицин и ауристатин/представители семейства ауристатинов, с BCMA-связывающими молекулами (см. Dubowchik et al., 1998, J. Org. Chem. 67:1866-1872; Dubowchik et al., 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341-3346; Walker et al., 2002, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217-219; Walker et al., 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4323-4327; Sutherland et al., 2013, Blood 122: 1455-1463; и Francisco et al., 2003, Blood 102:1458-1465). Все эти дипептидные линкеры для ADC или модифицированные варианты этих дипептидных линкеров для ADC можно применять в ADC по настоящему изобретению. Другие дипептидные линкеры для ADC, которые можно применять, включают линкеры, которые можно найти в ADC, таких как брентуксимаб-вендотин SGN-35 от Seattle Genetics (Adcetris™), SGN-75

от Seattle Genetics (антитело к CD-70, Val-Cit-монометилауристатин F (MMAF)), SGN-CD33A от Seattle Genetics (антитело к CD-33, Val-Ala-(SGD-1882)), глембатумумаб от Celldex Therapeutics (CDX-011) (антитело к NMB, Val-Cit-монометилауристатин E (MMAE)) и PSMA-ADC от Cytogen (PSMA-ADC-1301) (антитело к PSMA, Val-Cit-MMAE).

Ферментативно расщепляемые линкеры для ADC могут содержать саморазлагающийся спейсер для пространственного отделения лекарственного средства от сайта ферментативного расщепления. Прямое присоединение лекарственного средства к пептидному линкеру для ADC может в результате приводить к протеолитическому высвобождению аддукта лекарственного средства с аминокислотой, в результате чего, таким образом, ухудшается его активность. Применение саморазлагающегося спейсера обеспечивает возможность элиминирования полностью активного химически немодифицированного лекарственного средства при гидролизе амидных связей.

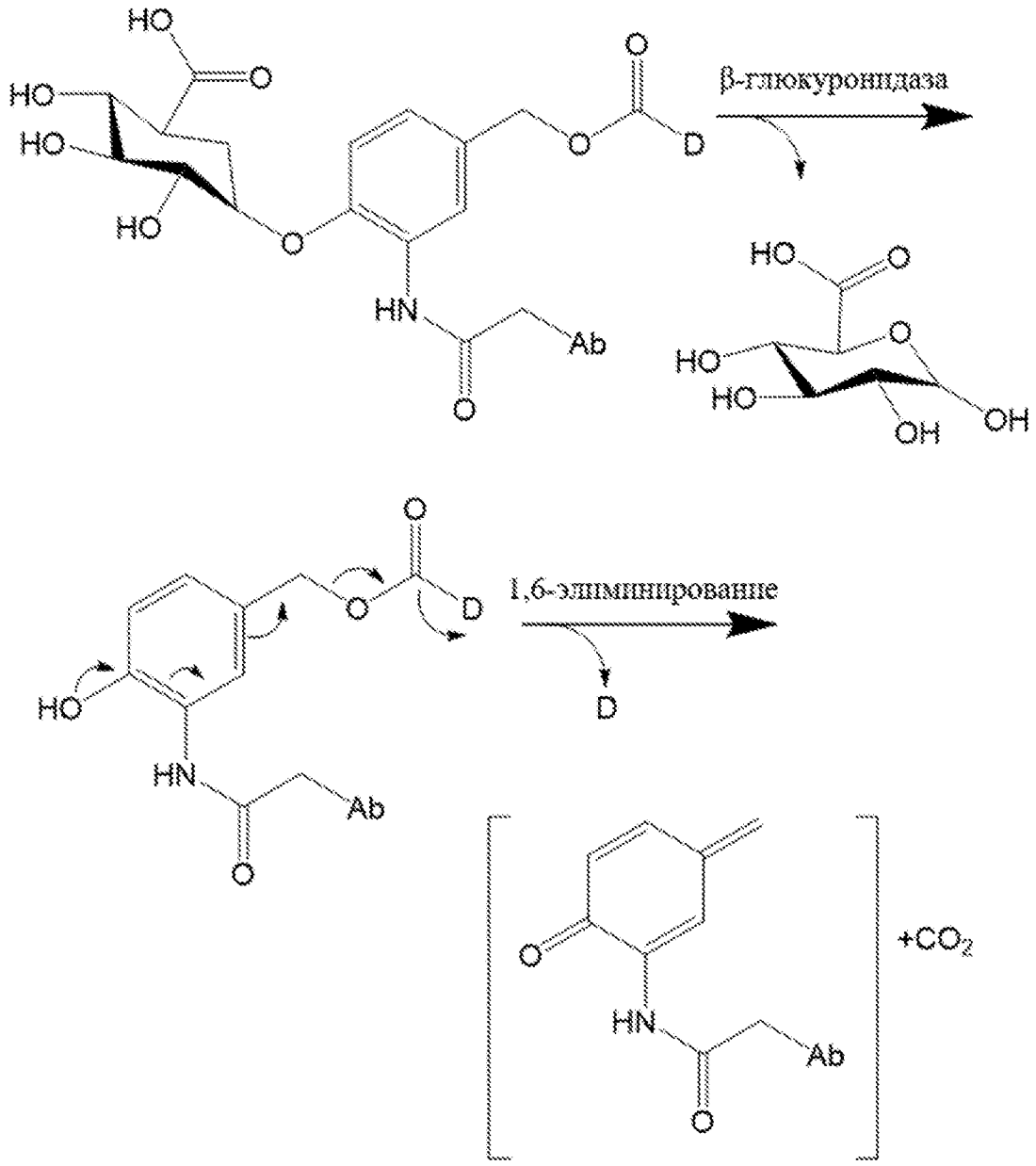
Один саморазлагающийся спейсер представляет собой бифункциональную группу пара-аминобензилового спирта, которая связана с пептидом посредством аминогруппы, образуя амидную связь, при этом аминосодержащие лекарственные средства могут быть присоединены посредством карбаматных функциональных групп к бензильной гидроксильной группе линкера для ADC (PABC). Полученные в результате пролекарства активируются при расщеплении, опосредованном протеазой, что приводит к реакции 1,6-элиминирования с высвобождением немодифицированного лекарственного средства, диоксида углерода и остатков линкерной группы для ADC. На следующей схеме изображены фрагментация п-амидобензилового эфира и высвобождение лекарственного средства:



где X-D представляет немодифицированное лекарственное средство.

Гетероциклические варианты данной саморазлагающейся группы также были описаны. См., например, патент США № 7989434.

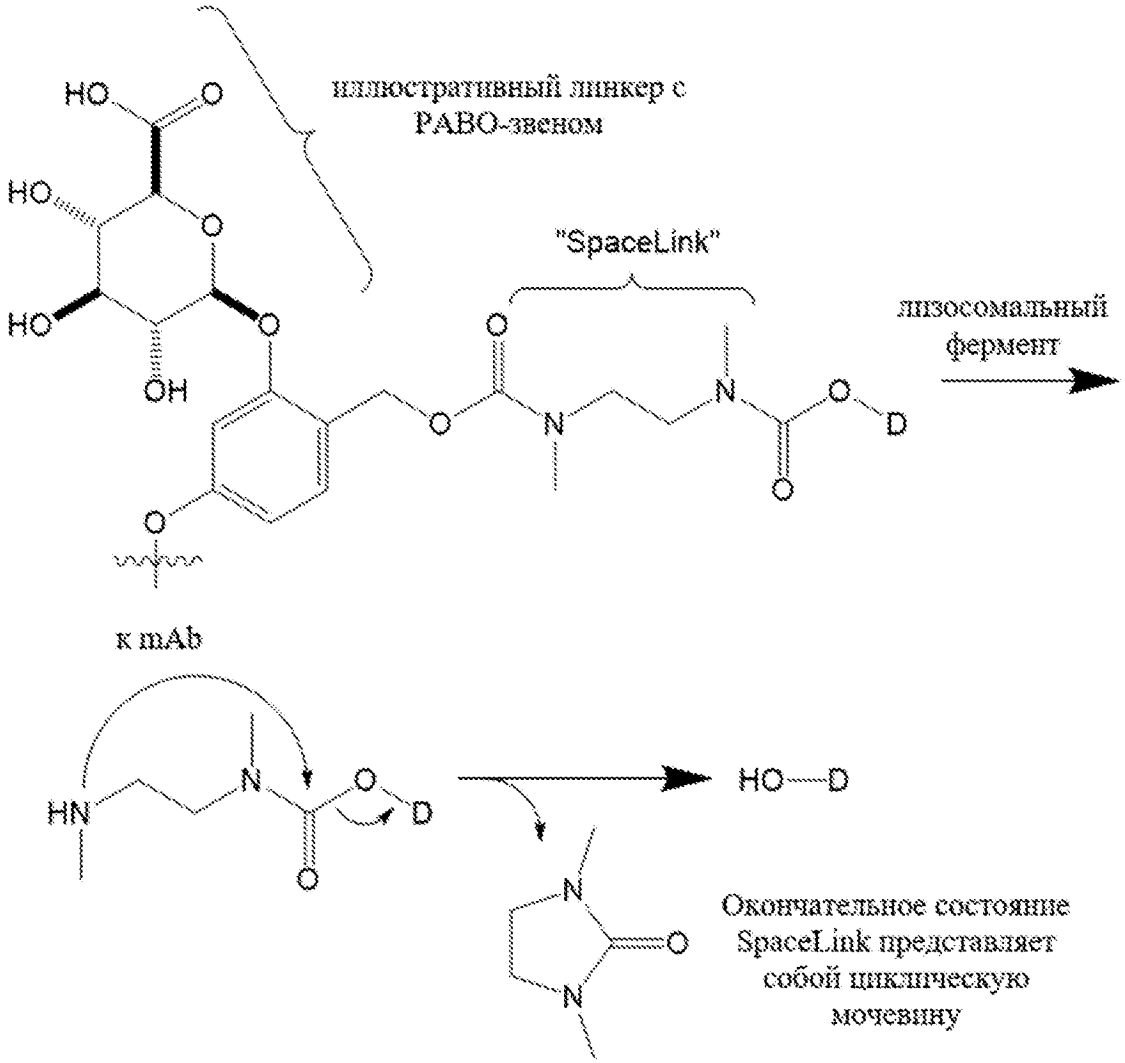
В некоторых вариантах осуществления ферментативно расщепляемый линкер для ADC представляет собой линкер для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты. Легкое высвобождение лекарственного средства можно реализовать посредством расщепления гликозидной связи β-глюкуронида с помощью лизосомального фермента β-глюкуронидазы. Данный фермент в большом количестве присутствует внутри лизосом и сверхэкспрессируется в некоторых типах опухолей, хотя активность фермента снаружи клеток является низкой. Для предотвращения склонности ADC подвергаться агрегации из-за гидрофильной природы β-глюкуронидов можно применять линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты можно применять в качестве линкеров для ADC в ADC, связанных с гидрофобными лекарственными средствами. На следующей схеме изображены высвобождение лекарственного средства из линкера для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты и ADC, содержащий данный линкер:



Были описаны разнообразные расщепляемые линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты, применимые для связывания лекарственных средств, таких как аналоги ауристатинов, камптотецина и доксорубицина, средства на основе CBI, связывающиеся с малой бороздкой, и псимберин, с BCMA-связывающими молекулами (см. Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates", в Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013; Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17:831-840; Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; и Jiang et al., 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255). Все эти линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты можно применять в ADC по настоящему изобретению.

Кроме того, цитотоксические и/или цитостатические средства, содержащие фенольную группу, могут быть ковалентно связаны с линкером для ADC посредством фенольного атома кислорода. Использование одного такого линкера для ADC, описанного

в WO 2007/089149, основывается на методике, в которой диаминоэтан "SpaceLink" применяют совместно с традиционными саморазлагающимися группами на основе "PABO" для доставки фенолов. Расщепление линкера для ADC схематически изображено ниже, где D представляет собой цитотоксическое и/или цитостатическое средство, содержащее фенольную гидроксильную группу.

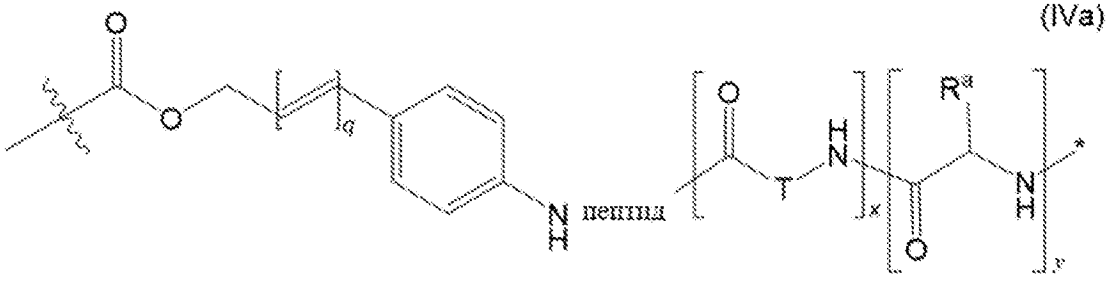


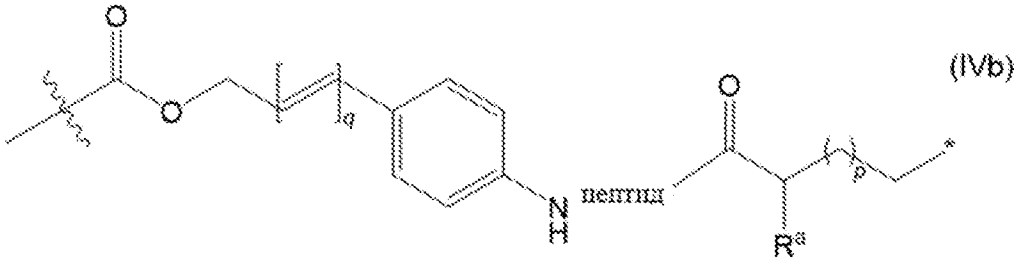
Расщепляемые линкеры для ADC могут содержать нерасщепляемые части или сегменты, и/или расщепляемые сегменты или части могут быть включены в линкер для ADC, в ином случае являющийся нерасщепляемым, чтобы сделать его расщепляемым. Исключительно в качестве примера, полиэтиленгликоль (PEG) и родственные полимеры могут содержать расщепляемые группы в полимерном остове. Например, линкер для ADC на основе полиэтиленгликоля или полимера может содержать одну или несколько расщепляемых групп, таких как дисульфид, гидразон или дипептид.

Другие деградируемые связи, которые могут быть включены в линкеры для ADC, включают сложноэфирные связи, образующиеся посредством реакции PEG, функционализированного группами карбоновых кислот, или PEG, функционализированного активированными группами карбоновых кислот, со спиртовыми группами в биологически активном средстве, где такие сложноэфирные группы обычно

гидролизуются при физиологических условиях с высвобождением биологически активного средства. Гидролитически деградируемые связи включают без ограничения карбонатные связи; иминные связи, образующиеся в результате реакции амина и альдегида; фосфатные сложноэфирные связи, образующиеся посредством осуществления реакции спирта с фосфатной группой; ацетальные связи, которые представляют собой продукт реакции альдегида и спирта; ортоэфирные связи, которые представляют собой продукт реакции формиата и спирта; и олигонуклеотидные связи, образуемые фосфорамидитной группой, в том числе без ограничения на конце полимера, и 5'-гидроксильной группой олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит ферментативно расщепляемый пептидный фрагмент, например, линкер для ADC, предусматривающий структурную формулу (IVa) или (IVb):





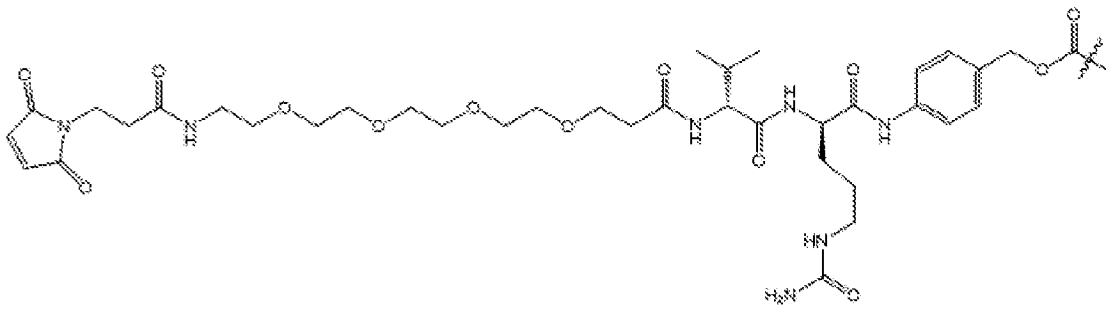
или его соль, где пептид представляет пептид (который проиллюстрирован в направлении C→N и в котором не показаны карбокси- и амино-"концы"), расщепляемый лизосомальным ферментом; T представляет полимер, содержащий одно или несколько этиленгликолевых звеньев или алкиленовую цепь или их комбинации; R^a выбран из водорода, алкила, сульфоната и метилсульфоната; p представляет собой целое число, находящееся в диапазоне от 0 до 5; q равняется 0 или 1; x равняется 0 или 1; y равняется 0 или 1; $^{\prime\prime}$ представляет точку присоединения линкера для ADC к цитотоксическому и/или цитостатическому средству; и * представляет точку присоединения к остальной части линкера для ADC.

В определенных вариантах осуществления пептид выбран из трипептида или дипептида. В конкретных вариантах осуществления дипептид выбран из: Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Val-Lys; Ala-Lys; Phe-Cit; Leu-Cit;

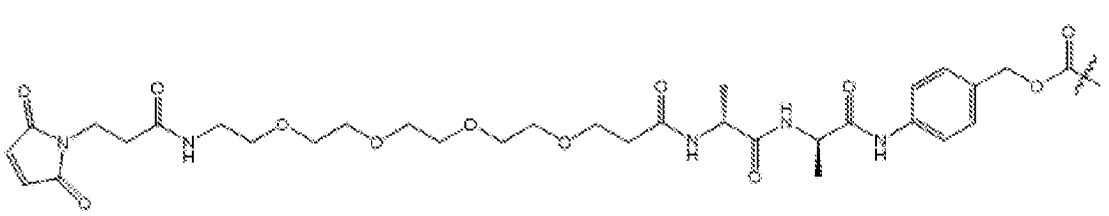
Ile-Cit; Phe-Arg и Trp-Cit. В определенных вариантах осуществления дипептид выбран из: Cit-Val и Ala-Val.

Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (IVa), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с BCMA-связывающей молекулой):

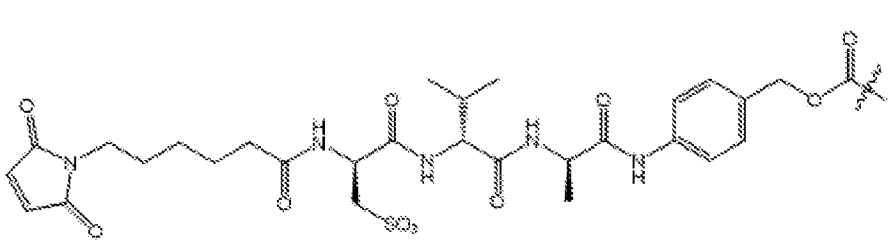
(IVa.1)



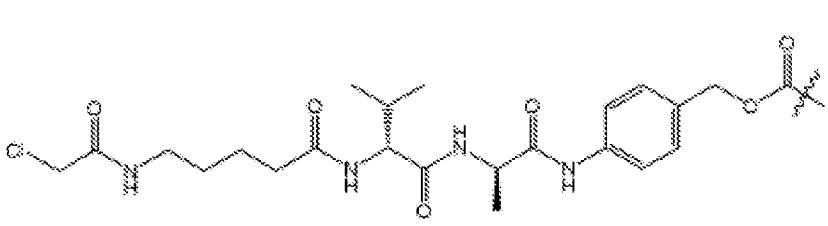
(IVa.2)



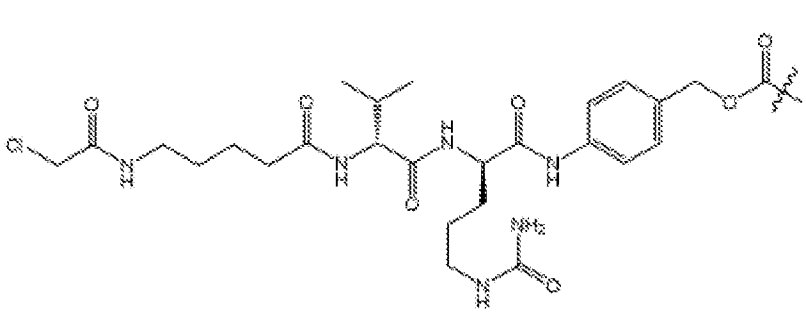
(IVa.3)



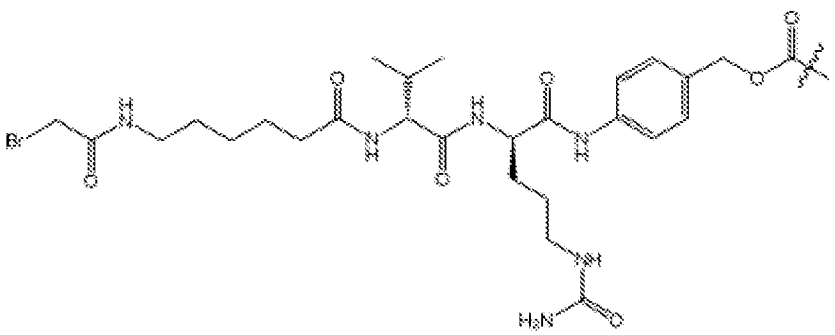
(IVa.4)



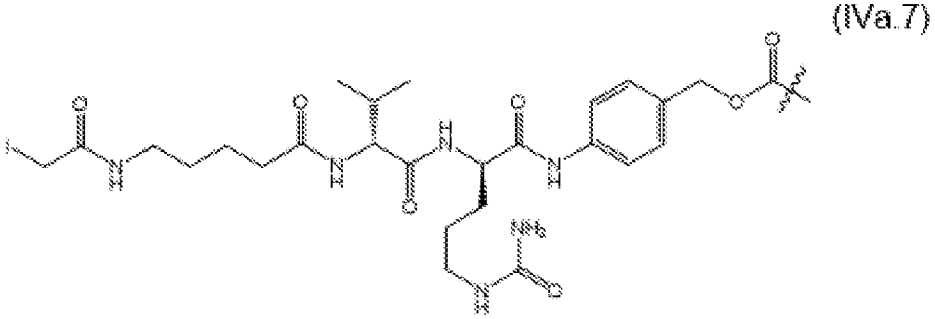
(IVa.5)



(IVa.6)

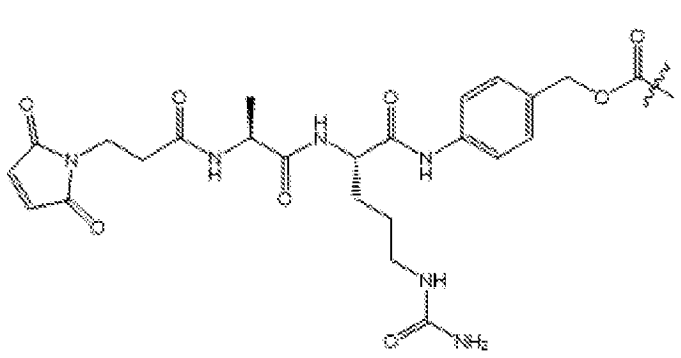


(IVa.7)

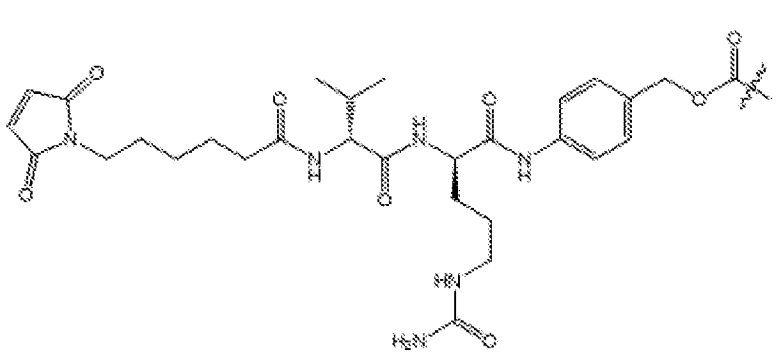


Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (IVb), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с BCMA-связывающей молекулой):

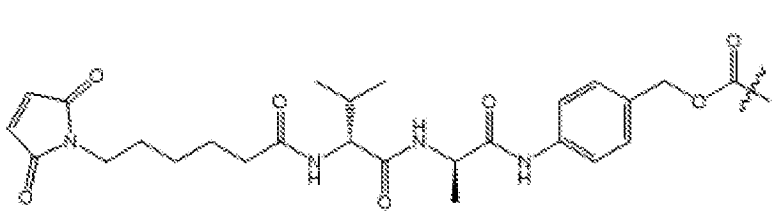
(IVb.1)



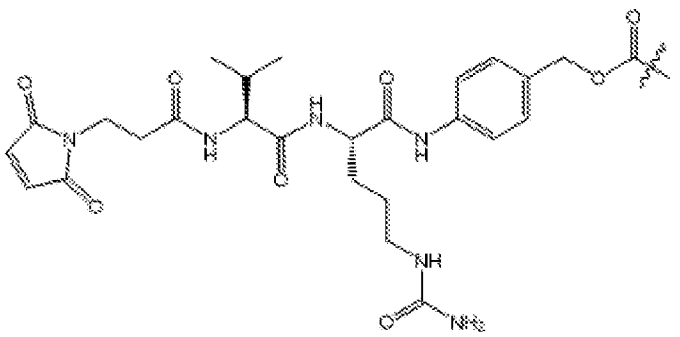
(IVb.2)



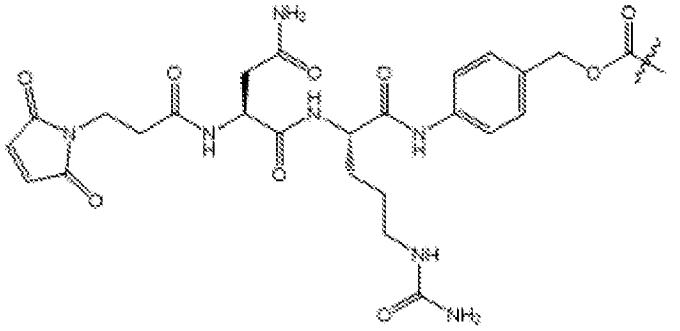
(IVb.3)



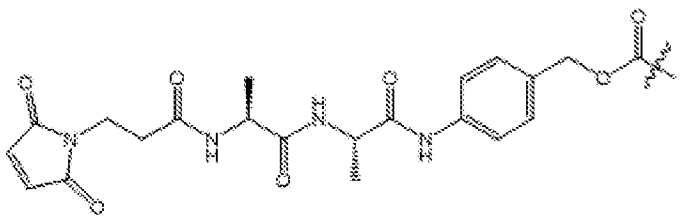
(IVb.4)



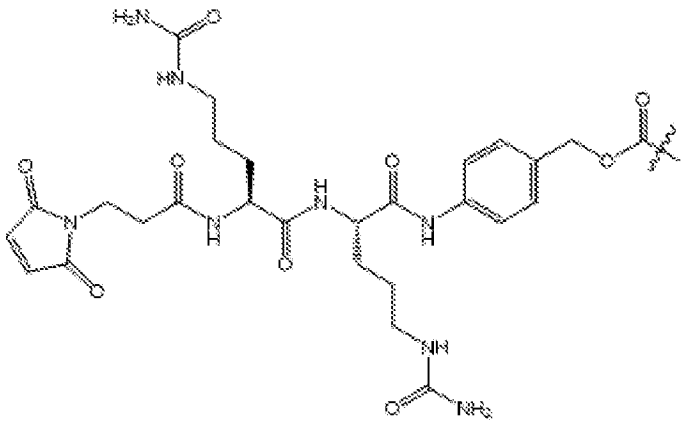
(IVb.5)



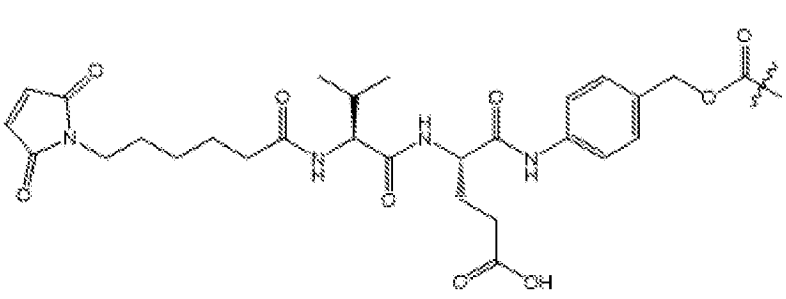
(IVb.6)



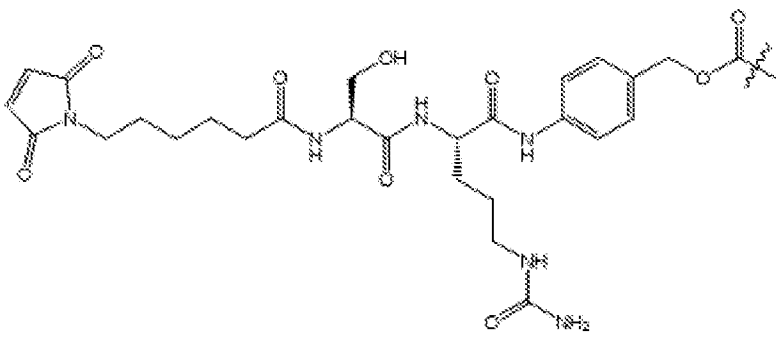
(IVb.7)



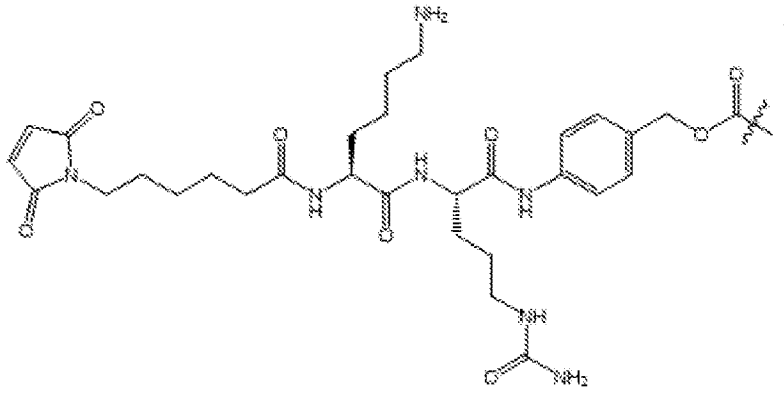
(IVb.8)



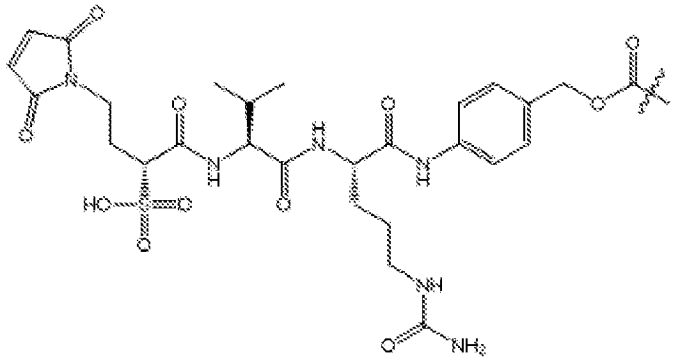
(IVb.9)



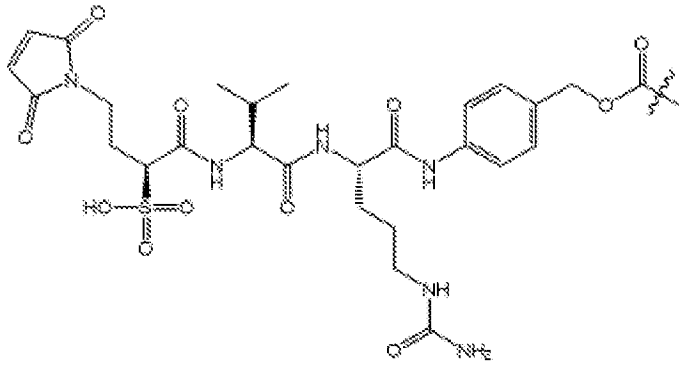
(IVb.10)



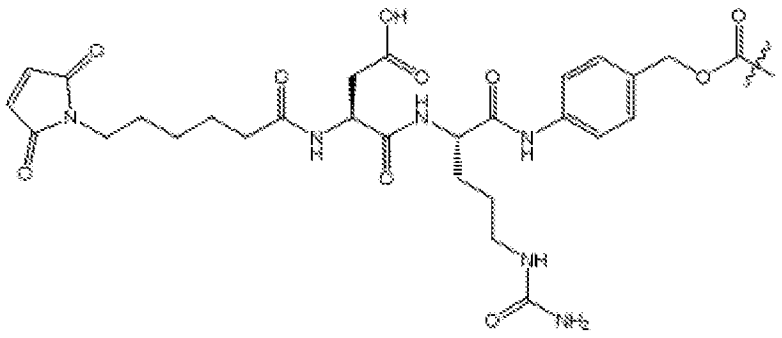
(IVb.11)



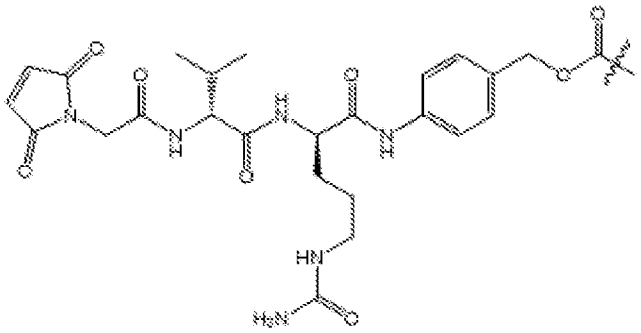
(IVb.12)



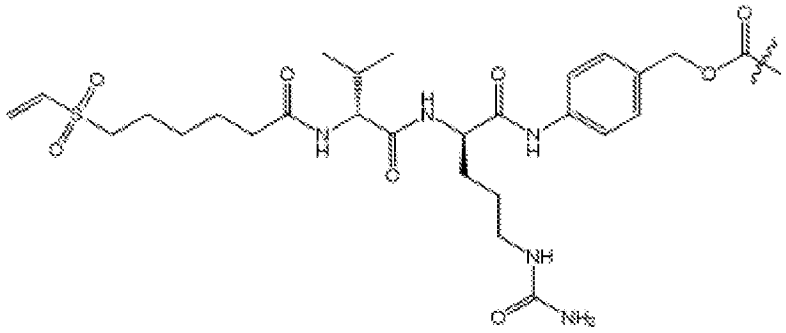
(IVb.13)



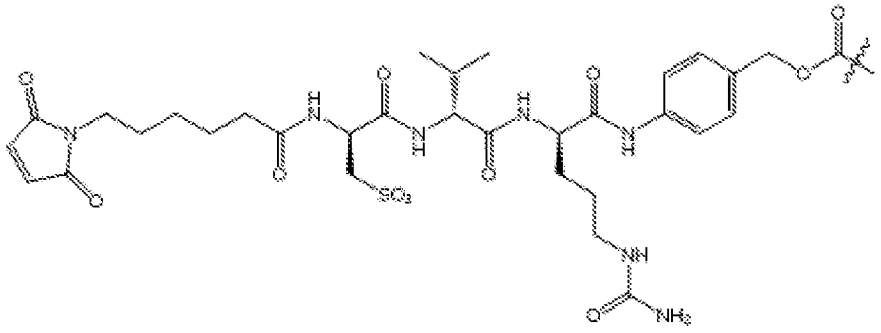
(IVb.14)



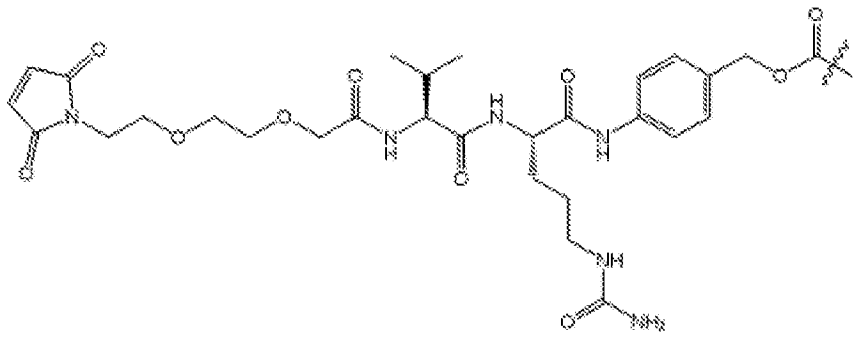
(IVb.15)



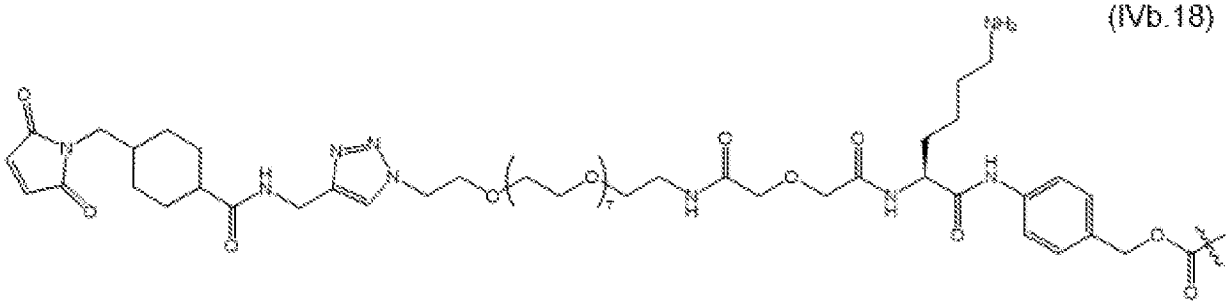
(IVb.16)



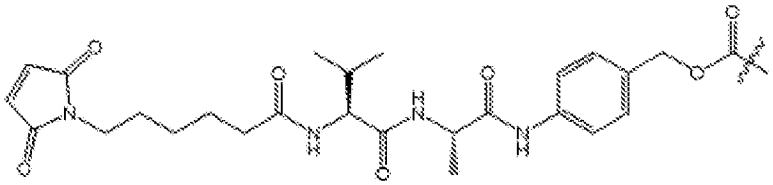
(IVb.17)



(IVb.18)

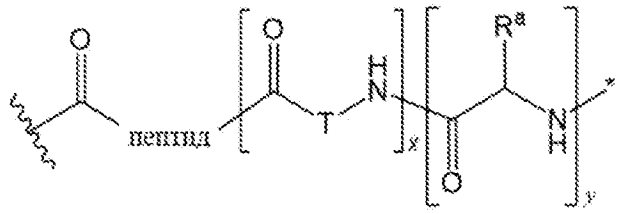


(IVb.19)

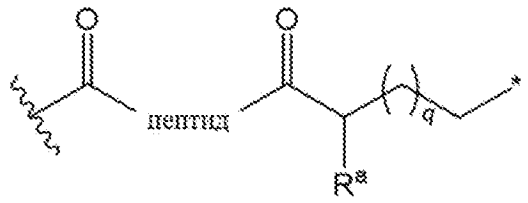


В определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит ферментативно расщепляемый пептидный фрагмент, например, линкер для ADC, предусматривающий структурную формулу (IVc) или (IVd):

(IVc)



(IVd)

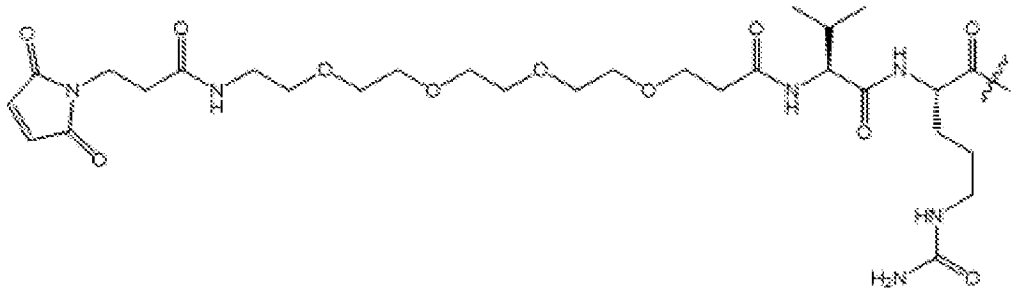


или его соль, где пептид представляет пептид (который проиллюстрирован в направлении C→N и в котором не показаны карбокси- и амино-"концы"), расщепляемый лизосомальным ферментом; T представляет полимер, содержащий одно или несколько этиленгликолевых звеньев или алкиленовую цепь или их комбинации; R^a выбран из

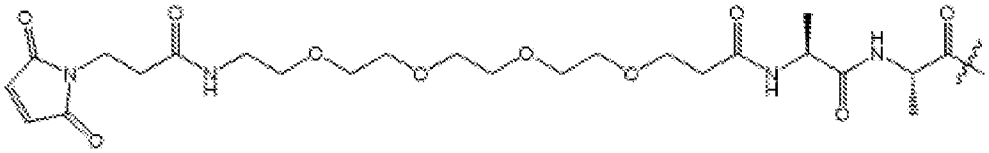
водорода, алкила, сульфоната и метилсульфоната; p представляет собой целое число, находящееся в диапазоне от 0 до 5; q равняется 0 или 1; x равняется 0 или 1; y равняется 0 или 1; ▪ x ⸗ представляет точку присоединения линкера для ADC к цитотоксическому и/или цитостатическому средству; и * представляет точку присоединения к остальной части линкера для ADC.

Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (IVc), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с BCMA-связывающей молекулой):

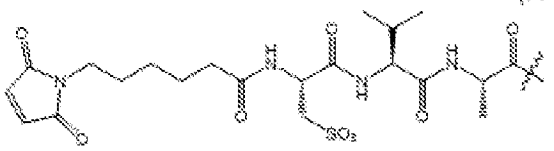
(IVc.1)



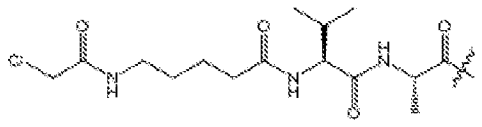
(IVc.2)



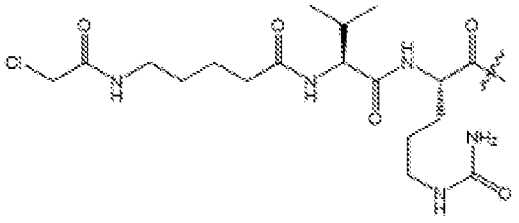
(IVc.3)



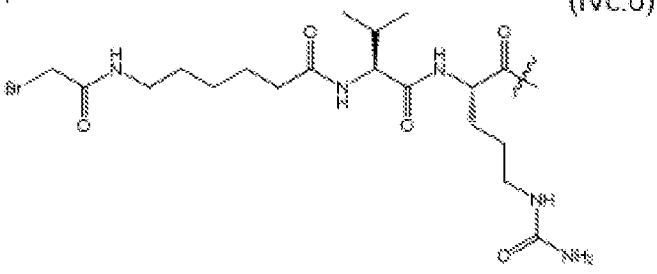
(IVc.4)



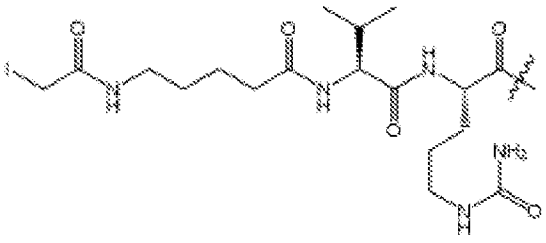
(IVc.5)



(IVc.6)



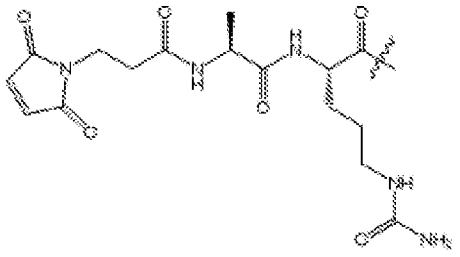
(IVc.7)



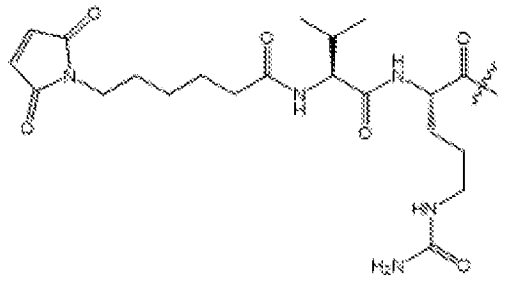
Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в

соответствии со структурной формулой (IVd), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с BCMA-связывающей молекулой):

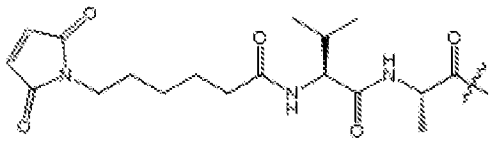
(IVd.1)



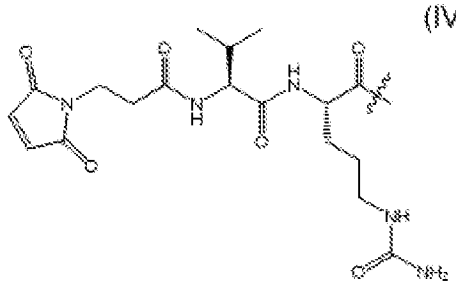
(IVd.2)



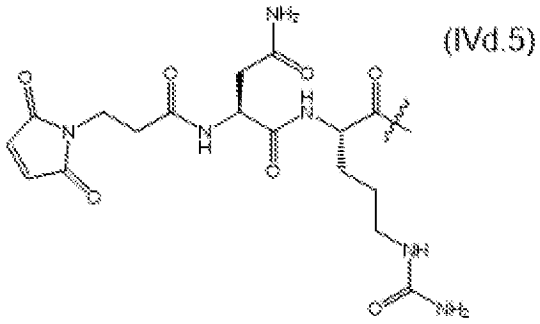
(IVd.3)



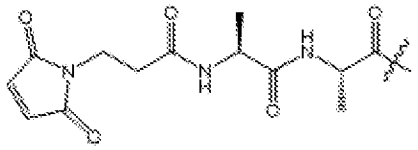
(IVd.4)



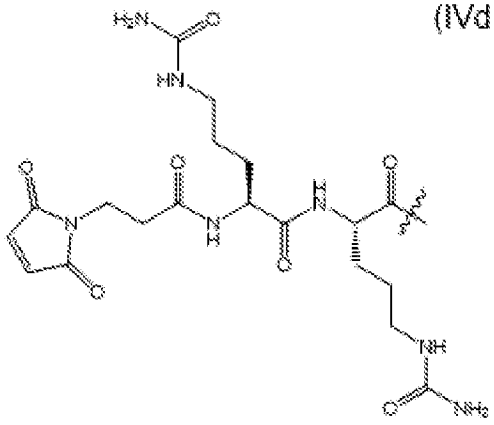
(IVd.5)



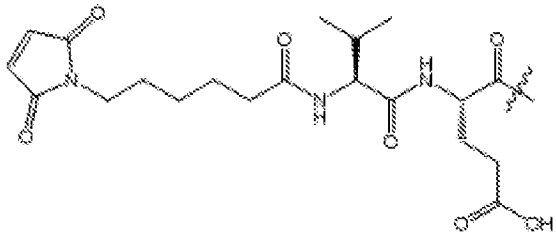
(IVd.6)

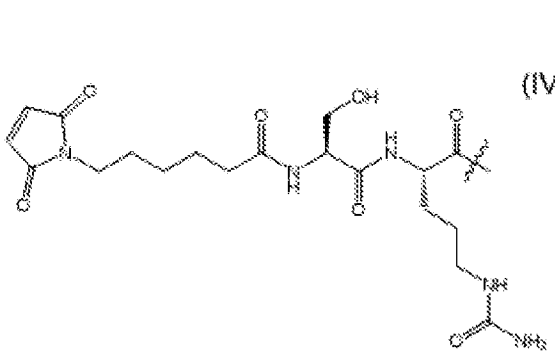


(IVd.7)

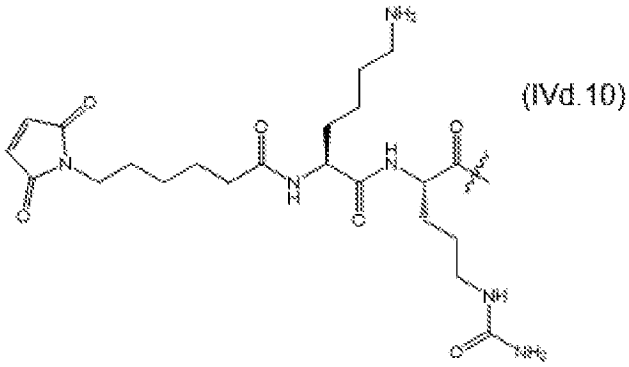


(IVd.8)

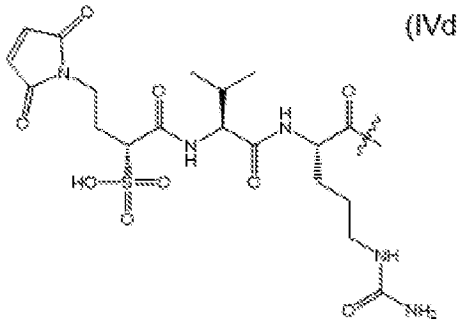




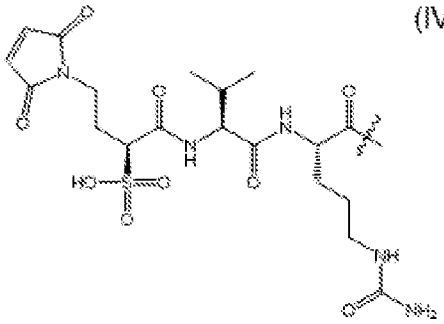
(IVd.9)



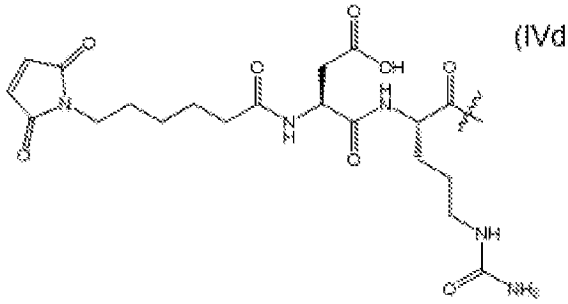
(IVd.10)



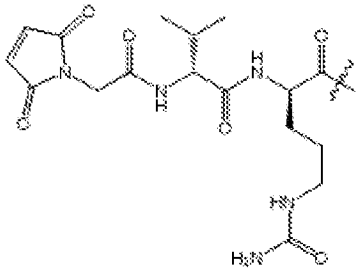
(IVd.11)



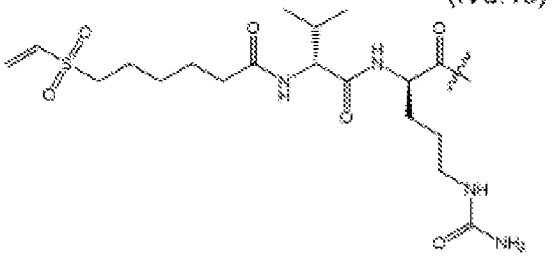
(IVd.12)



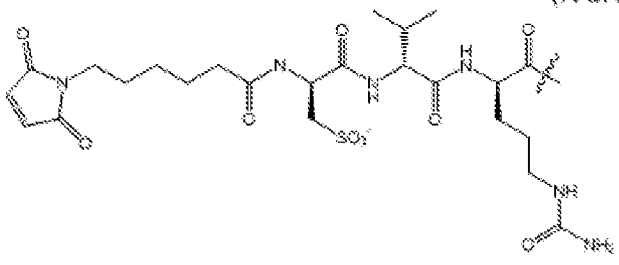
(IVd.13)



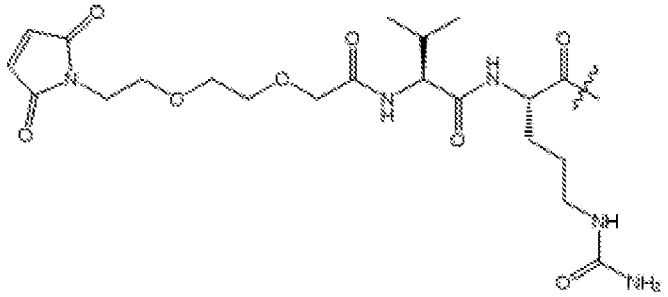
(IVd.14)



(IVd.15)



(IVd.16)



(IVd.17)

В определенных вариантах осуществления линкер для ADC, предусматривающий структурную формулу (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd), дополнительно содержит карбонатный

фрагмент, расщепляемый посредством воздействия кислой среды. В конкретных вариантах осуществления линкер для ADC присоединен к цитотоксическому и/или цитостатическому средству посредством атома кислорода.

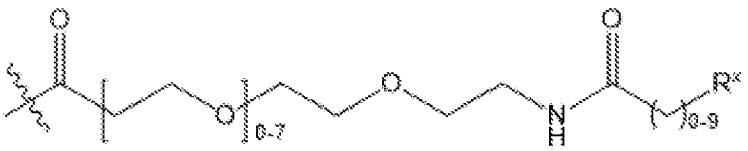
7.9.2.2. Нерасщепляемые линкеры

Хотя расщепляемые линкеры для ADC могут обеспечивать определенные преимущества, линкеры для ADC, содержащие ADC, не обязательно должны быть расщепляемыми. В случае с нерасщепляемыми линкерами для ADC высвобождение лекарственного средства не зависит от различий в свойствах между плазмой крови и некоторыми цитоплазматическими компартментами. Высказано предположение, что высвобождение лекарственного средства происходит после интернализации ADC посредством антиген-опосредованного эндоцитоза и доставки в лизосомальный компартмент, где BCMA-связывающая молекула деградирует до уровня аминокислот посредством внутриклеточной протеолитической деградации. Данный способ обеспечивает высвобождение производного лекарственного средства, которое образовано лекарственным средством, линкером для ADC и аминокислотным остатком, к которому был ковалентно присоединен линкер для ADC. Аминокислотные метаболиты лекарственных средств из конъюгатов с нерасщепляемыми линкерами для ADC являются более гидрофильными и обычно характеризуются меньшей способностью к проникновению через мембраны, что приводит к менее интенсивным эффектам "свидетеля" и менее интенсивным проявлениям неспецифической токсичности по сравнению с конъюгатами с расщепляемым линкером для ADC. В целом, ADC с нерасщепляемыми линкерами для ADC характеризуются большей стабильностью в кровотоке, чем ADC с расщепляемыми линкерами для ADC. Нерасщепляемые линкеры для ADC могут представлять собой алкиленовые цепи или могут быть полимерными по природе, такими как, например, полимеры на основе полиалкиленгликоля, амидные полимеры, или могут содержать сегменты алкиленовых цепей, полиалкиленгликолей и/или амидных полимеров.

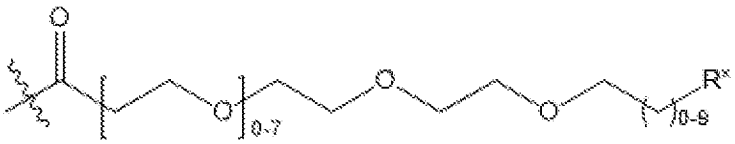
Были описаны разнообразные нерасщепляемые линкеры для ADC, применяемые для связывания лекарственных средств с BCMA-связывающими молекулами. См. Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17; 831-840; Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; и Jiang et al., 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255. Все эти линкеры для ADC могут быть включены в ADC по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления линкер для ADC является нерасщепляемым in vivo, например, линкер для ADC в соответствии со структурной формулой (VIa), (VIb), (VIc) или (VId) (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с BCMA-связывающей молекулой:

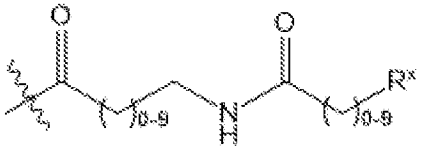
(VIa)



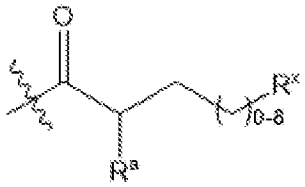
(VIb)



(VIc)



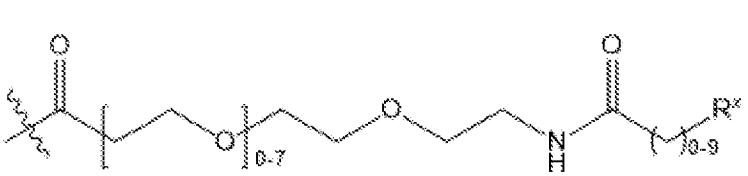
(VId)



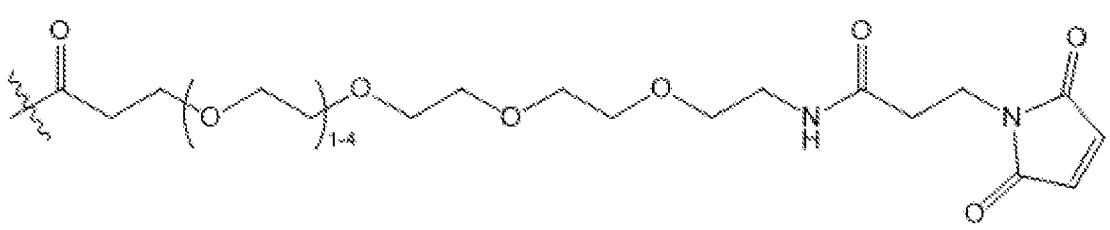
или его соли, где: R^a выбран из водорода, алкила, сульфоната и метилсульфоната; R^x представляет собой фрагмент, содержащий функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с BCMA-связывающей молекулой; и $\diagup$ представляет точку присоединения линкера для ADC к цитотоксическому и/или цитостатическому средству.

Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (VIa)-(VId), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с BCMA-связывающей молекулой, и $\diagup$ представляет собой точку присоединения к цитотоксическому и/или цитостатическому средству):

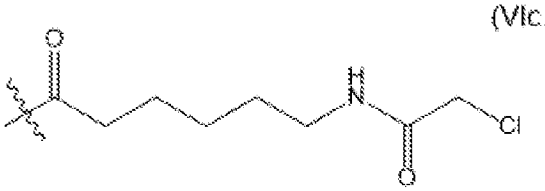
(VIa)



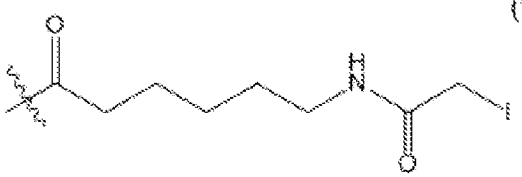
(VIa.1)



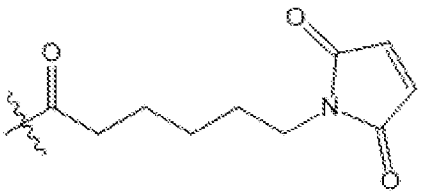
(VIc.1)



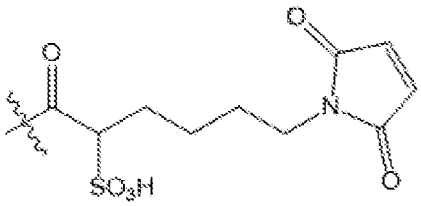
(VIc.2)



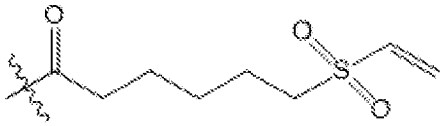
(VId.1)



(VId.2)



(VId.3)

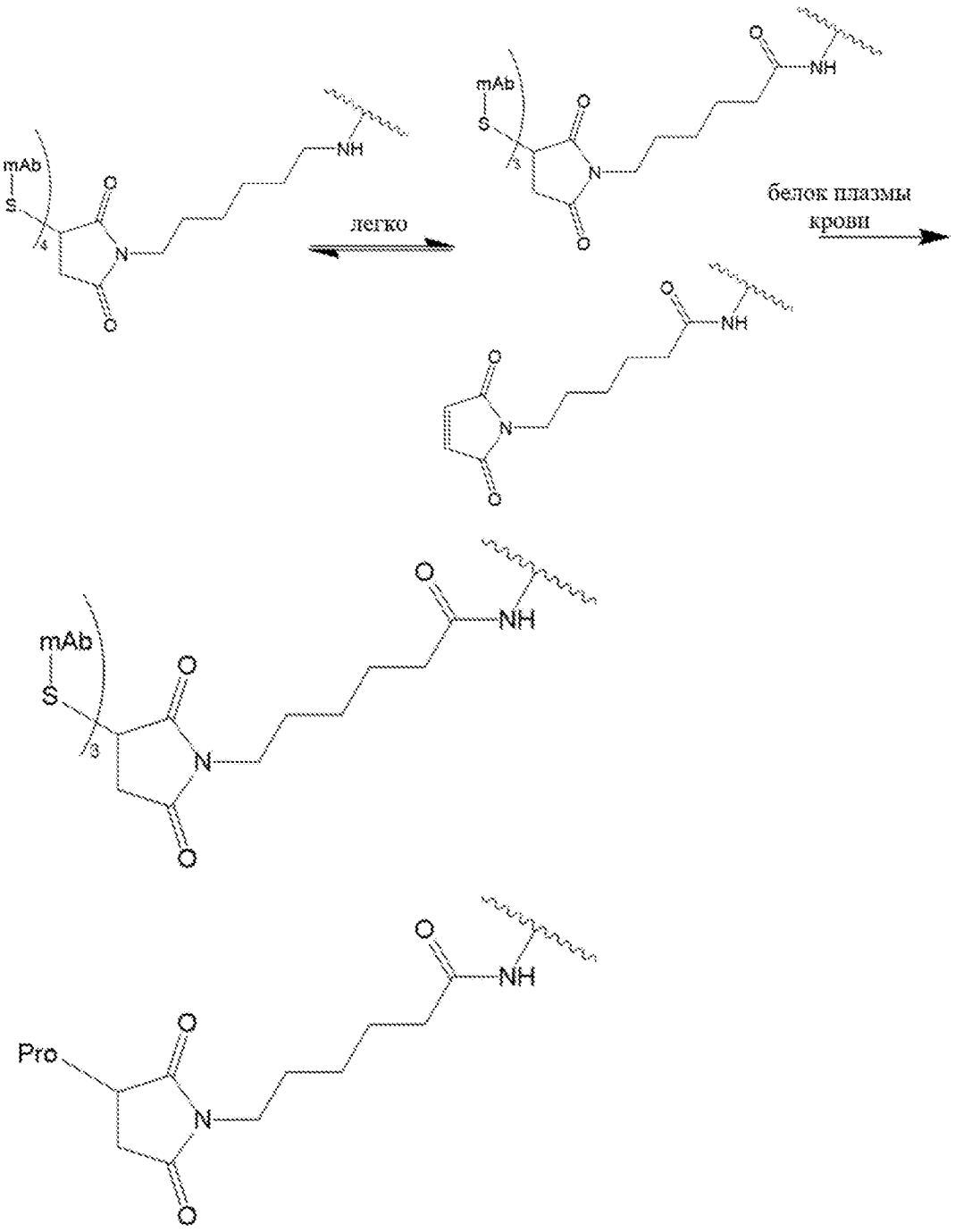


7.9.2.3. Группы, применяемые для присоединения линкеров к BCMA-связывающим молекулам

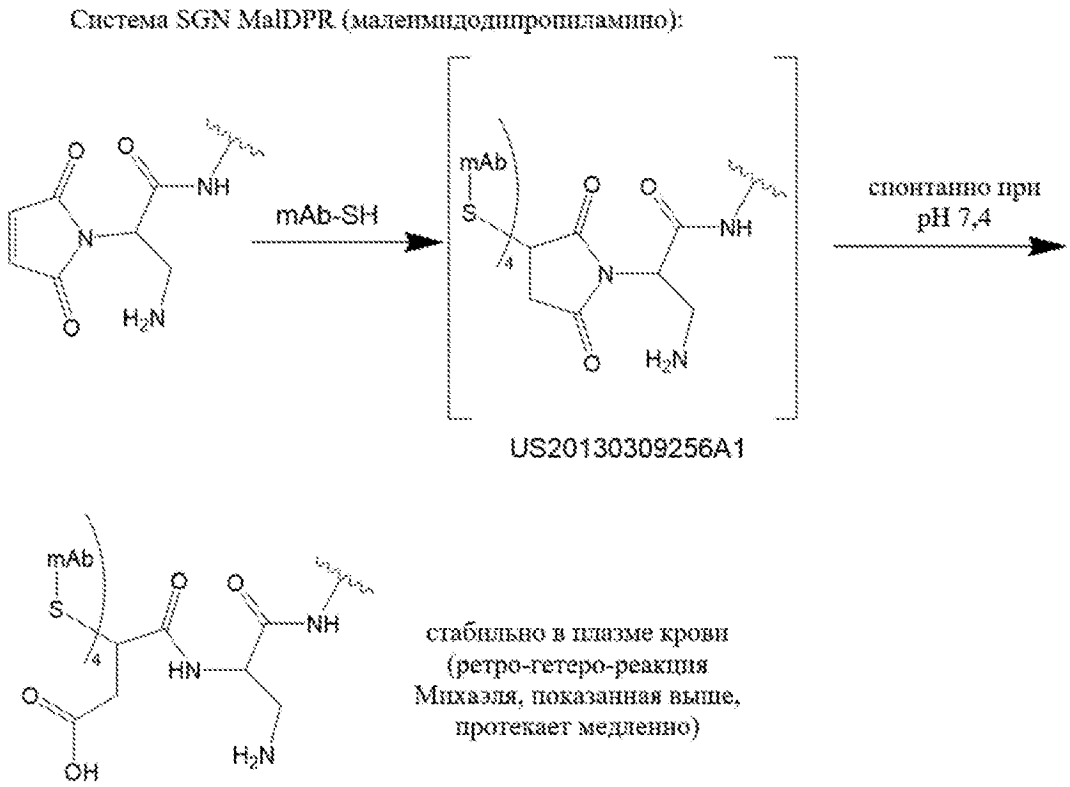
Для присоединения синтонов ADC-линкер-лекарственное средство к BCMA-связывающим молекулам с получением ADC можно применять разнообразные группы. Группы для присоединения могут являться электрофильными по своей природе и включают малеимидные группы, активированные дисульфидные группы, активные сложноэфирные группы, такие как NHS-сложноэфирные группы и HOBt-сложноэфирные группы, галогенформиатные группы, галогенангидридные группы, алкил- и бензилгалогенидные группы, такие как галогенацетамидные группы. Как обсуждается ниже, существуют также перспективные технологии, связанные с "самостабилизирующимися" малеимидами и "мостикообразующими дисульфидами", которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением. Выбор конкретной применяемой группы будет частично зависеть от сайта присоединения к BCMA-связывающей молекуле.

Один пример "самостабилизирующейся" малеимидной группы, которая самопроизвольно гидролизуется в условиях конъюгации BCMA-связывающей молекулы с получением молекул ADC с улучшенной стабильностью, изображен на схеме ниже. См. US20130309256 A1; также Lyon et al., Nature Biotech, опубликованный в режиме онлайн, doi:10.1038/nbt.2968.

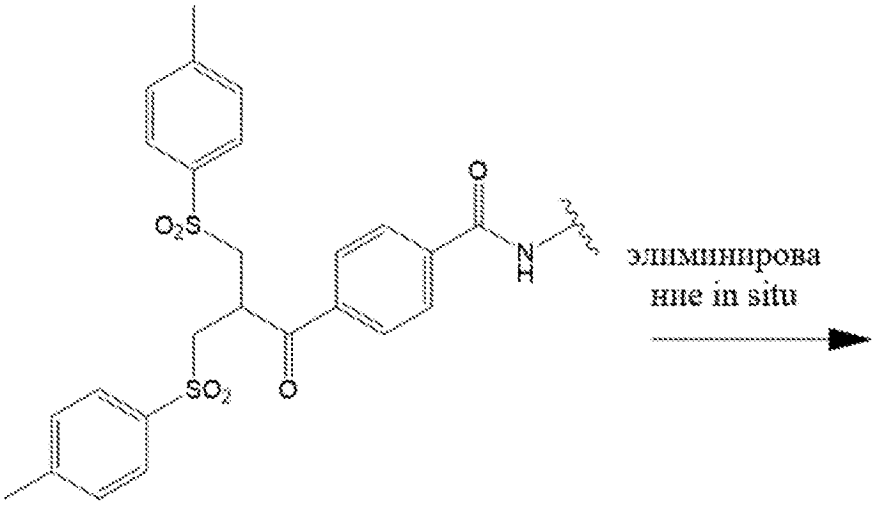
Нормальная система:

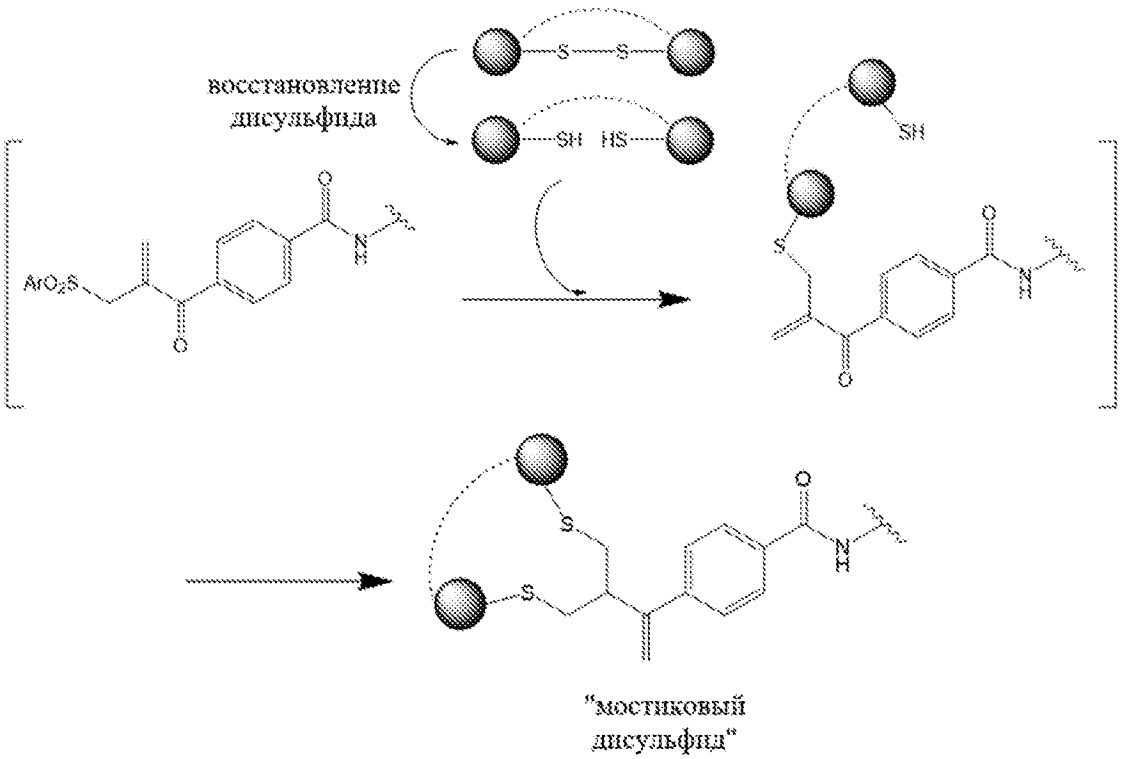


Приводит к "потере DAR" с течением времени

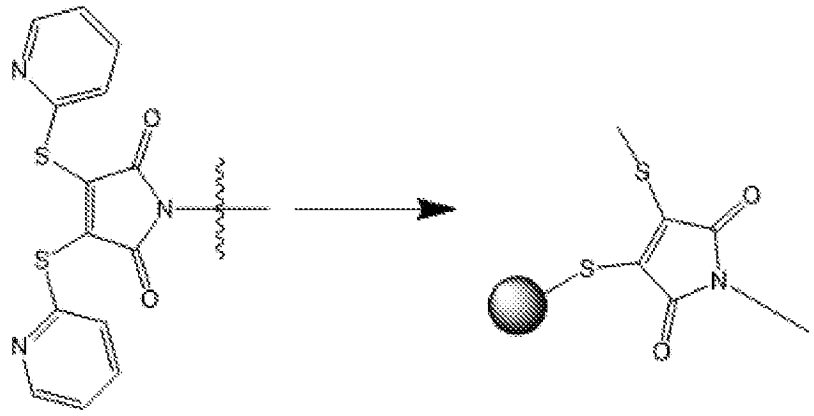


PolyTherics раскрыли способ образования мостика между парой сульфгидрильных групп, полученных в результате восстановления нативной дисульфидной связи в шарнирном участке. См. Badescu et al., 2014, Bioconjugate Chem. 25:1124-1136. Реакция изображена на схеме ниже. Преимущество данной методики состоит в возможности синтезировать обогащенные ADC с DAR4 посредством полного восстановления молекул IgG (с получением 4 пар сульфгидрильных групп) с последующей реакцией с 4 эквивалентами алкилирующего средства. ADC, содержащие "мостиковые дисульфиды", обладают увеличенной стабильностью.





Аналогичным образом, как изображено ниже, было разработано малеимидное производное (1, ниже), которое способно к образованию мостика между парой сульфгидрильных групп. См. WO2013/085925.



7.9.2.4. Критерии выбора линкеров для ADC

Как известно специалистам в данной области техники, на выбор линкера для ADC для конкретного ADC могут влиять разнообразные факторы, в том числе без ограничения сайт присоединения к BCMA-связывающей молекуле (например, Lys, Cys или другие аминокислотные остатки), структурные ограничения фармакофора лекарственного средства и липофильность лекарственного средства. Конкретный линкер для ADC, выбранный для ADC, должен стремиться сбалансировать эти различные факторы для конкретной комбинации BCMA-связывающая молекула/лекарственное средство. Для обзора факторов, которые влияют на выбор линкеров для ADC в ADC, см. Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates", в Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business

Medica, LLC, 2013.

Например, наблюдалось, что ADC осуществляют уничтожение антиген-отрицательных клеток-"свидетелей", присутствующих поблизости от антиген-положительных опухолевых клеток. Механизм уничтожения клеток-"свидетелей" посредством ADC указывает на то, что в этом могут играть роль продукты метаболизма, образующиеся в ходе внутриклеточного процессинга ADC. Нейтральные цитотоксические метаболиты, образующиеся в ходе метаболизма ADC в антиген-положительных клетках, по-видимому, играют роль в уничтожении клеток-"свидетелей", тогда как заряженные метаболиты могут быть лишены возможности диффундировать через мембрану в среду и, следовательно, не способны оказывать влияния на уничтожение клеток-"свидетелей". В определенных вариантах осуществления линкер для ADC выбран с целью ослабления эффекта уничтожения клеток-"свидетелей", обусловленного клеточными метаболитами ADC. В определенных вариантах осуществления линкер для ADC выбран с целью увеличения эффекта уничтожения клеток-"свидетелей".

Свойства линкера для ADC могут также влиять на агрегацию ADC в условиях применения и/или хранения. Как правило, ADC, о которых сообщалось в литературе, содержат не более 3-4 молекул лекарственного средства на молекулу антитела (см., например, Chari, 2008, Acc Chem Res 41:98-107). Попытки достижения более высоких соотношений лекарственное средство/антитело ("DAR") часто не имели успеха, в частности из-за агрегации ADC, если как лекарственное средство, так и линкер для ADC были гидрофобными (King et al., 2002, J Med Chem 45:4336-4343; Hollander et al., 2008, Bioconjugate Chem 19:358-361; Burke et al., 2009 Bioconjugate Chem 20:1242-1250). Во многих случаях значения DAR выше 3-4 могут являться благоприятными в качестве средств, обеспечивающих увеличение активности. В случаях, если цитотоксическое и/или цитостатическое средство является гидрофобным по природе, может потребоваться выбрать линкеры для ADC, которые являются относительно гидрофильными, в качестве средств, обеспечивающих снижение агрегации ADC, особенно в случаях, когда требуются значения DAR, составляющие более 3-4. Таким образом, в определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит в своем составе химические фрагменты, которые обеспечивают снижение агрегации ADC во время хранения и/или применения. Линкер для ADC может содержать в своем составе полярные или гидрофильные группы, такие как заряженные группы или группы, которые становятся заряженными при физиологическом значении pH, для снижения агрегации ADC. Например, линкер для ADC может содержать в своем составе заряженные группы, такие как соли, или группы, которые депротонируются, например, карбоксилаты, или протонируются, например, амины, при физиологическом значении pH.

Иллюстративные поливалентные линкеры для ADC, о которых сообщалось, что они обеспечивают достижение значений DAR, достигающих 20, которые можно применять для связывания многочисленных цитотоксических и/или цитостатических средств с BCMA-связывающей молекулой, описаны в WO 2009/073445; WO 2010/068795;

WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640.

В конкретных вариантах осуществления агрегация ADC во время хранения или применения составляет менее чем приблизительно 10%, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В конкретных вариантах осуществления агрегация ADC во время хранения или применения составляет менее 10%, например, менее чем приблизительно 5%, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%, менее чем приблизительно 0,5%, менее чем приблизительно 0,1% или даже ниже, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

7.9.3. Способы получения ADC

ADC можно синтезировать с применением химических веществ, которые являются широко известными. Выбор химических веществ будет зависеть, среди прочего, от отличительных характеристик цитотоксического(цитотоксических) и/или цитостатического(цитостатических) средства(средств), линкера для ADC и групп, применяемых для присоединения линкера для ADC к BCMA-связывающей молекуле. ADC в соответствии с формулой (I) обычно можно получать в соответствии со следующей схемой:

$D\text{-}L\text{-}R^x + Ab\text{-}R^y \rightarrow [D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$ (I),

где D, L, Ab, XY и n являются такими, как определено ранее, и R^x и R^y представляют комплементарные группы, способные к образованию ковалентных связей друг с другом, как обсуждается выше.

Отличительные характеристики групп R^x и R^y будут зависеть от химического вещества, применяемого для связывания синтона $D\text{-}L\text{-}R^x$ с BCMA-связывающей молекулой. Применяемое химическое вещество обычно не должно изменять функциональные характеристики BCMA-связывающей молекулы, например, ее способность к связыванию своей мишени. В некоторых случаях свойства связывания конъюгированного антитела будут очень похожими на свойства связывания неконъюгированной BCMA-связывающей молекулы. Разнообразные химические вещества и методики для конъюгации молекул с биологическими молекулами и, в частности, с иммуноглобулинами, компоненты которых, как правило, являются структурными элементами BCMA-связывающей молекулы по настоящему изобретению, являются широко известными. См., например, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", в Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985; Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", в Controlled Drug Delivery, Robinson et al. Eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed. 1987; Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", в Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al., Eds., 1985; "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", в Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al., Eds.,

Academic Press, 1985; Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58; PCT-публикацию WO 89/12624. Любое из этих химических веществ можно применять для связывания синтонов с BCMA-связывающей молекулой.

Известен ряд функциональных групп R^x и химических веществ, применимых для связывания синтонов с доступными остатками лизина, и они включают, в качестве примера и без ограничения, NHS-сложные эфиры и изотиоцианаты.

Известен ряд функциональных групп R^x и химических веществ, применимых для связывания синтонов с доступными свободными сульфгидрильными группами остатков цистеина, и они включают, в качестве примера и без ограничения, галогенацетильные группы и малеимидные группы.

Однако химические вещества для конъюгации не ограничены доступными группами боковых цепей. Боковые цепи, такие как аминогруппы, можно превращать в другие применимые группы, такие как гидроксильные группы, посредством связывания подходящей небольшой молекулы с аминогруппой. Эту стратегию можно применять для увеличения количества доступных сайтов связывания в антителе посредством конъюгации полифункциональных небольших молекул с боковыми цепями доступных аминокислотных остатков BCMA-связывающей молекулы. Функциональные группы R^x, подходящие для ковалентного связывания синтонов с этими "превращенными" функциональными группами, затем включаются в синтоны.

BCMA-связывающую молекулу можно также сконструировать таким образом, чтобы она содержала аминокислотные остатки для конъюгации. Подход к конструированию BBM таким образом, чтобы они содержали аминокислотные остатки, которые не кодируются генетически, применимые для конъюгации лекарственных средств в качестве составной части ADC, описан в Axup et al., 2012, Proc Natl Acad Sci USA. 109(40):16101-16106, равно как и химические вещества и функциональные группы, применимые для связывания синтонов с некодируемыми аминокислотами.

Как правило, синтоны связаны с боковыми цепями аминокислотных остатков BCMA-связывающей молекулы, в том числе, например, с первичной аминогруппой доступных остатков лизина или сульфгидрильной группой доступных остатков цистеина. Свободные сульфгидрильные группы можно получать посредством восстановления межцепочечных дисульфидных связей.

В случае со связями, где R^y представляет собой сульфгидрильную группу (например, если R^x представляет собой малеимид), BCMA-связывающую молекулу обычно вначале полностью или частично восстанавливают для разрушения межцепочечных дисульфидных мостиков между остатками цистеина.

Остатки цистеина, которые не принимают участия в образовании дисульфидных мостиков, можно встроить в BCMA-связывающую молекулу посредством модификации одного или нескольких кодонов. Восстановление этих неспаренных остатков цистеина обеспечивает получение сульфгидрильной группы, подходящей для конъюгации. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула сконструирована с

введением одного или нескольких остатков цистеина в качестве сайтов для конъюгации с фрагментом, представляющим собой лекарственное средство (см. Junutula, et al, 2008, Nat Biotechnol, 26:925-932).

Сайты для замены на цистеин могут быть выбраны в константном участке для получения стабильных и однородных конъюгатов. BCMA-связывающая молекула может содержать, например, одну, две или больше замен на цистеин, и эти замены могут применяться в комбинации с другими способами модификации и конъюгации, описанными в данном документе. Известны способы обеспечения вставки цистеина в конкретные местоположения антитела, см., например, Lyons et al., 1990, Protein Eng., 3:703-708, WO 2011/005481, WO2014/124316, WO 2015/138615. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит замену одной или нескольких аминокислот на цистеин в константном участке в положении, выбранном из положений 117, 119, 121, 124, 139, 152, 153, 155, 157, 164, 169, 171, 174, 189, 205, 207, 246, 258, 269, 274, 286, 288, 290, 292, 293, 320, 322, 326, 333, 334, 335, 337, 344, 355, 360, 375, 382, 390, 392, 398, 400 и 422 тяжелой цепи, где нумерация положений соответствует системе EU. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит замену одной или нескольких аминокислот на цистеин в константном участке в положении, выбранном из положений 107, 108, 109, 114, 129, 142, 143, 145, 152, 154, 156, 159, 161, 165, 168, 169, 170, 182, 183, 197, 199, и 203 легкой цепи, где нумерация положений соответствует системе EU, и где легкая цепь представляет собой человеческую легкую каппа-цепь. В определенных вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит комбинацию из замен двух или более аминокислот на цистеин в константном участке, где комбинации включают замены в положении 375 тяжелой цепи, положении 152 тяжелой цепи, положении 360 тяжелой цепи или положении 107 легкой цепи, и где положения пронумерованы согласно системе EU. В определенных вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит замену одной аминокислоты на цистеин в константном участке, где замена находится в положении 375 тяжелой цепи, положении 152 тяжелой цепи, положении 360 тяжелой цепи, положении 107 легкой цепи, положении 165 легкой цепи или положении 159 легкой цепи, и где положения пронумерованы согласно системе EU, и где легкая цепь представляет собой каппа-цепь.

В конкретных вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит комбинацию замен двух аминокислот на цистеин в константных участках, где BCMA-связывающая молекула содержит остатки цистеина в положениях 152 и 375 тяжелой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU.

В других конкретных вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит замену одной аминокислоты на цистеин в положении 360 тяжелой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU.

В других конкретных вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула содержит замену одной аминокислоты на цистеин в положении 107 легкой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU, и где легкая цепь представляет собой

каппа-цепь.

Другие положения для включения встроенных остатков цистеина могут включать в качестве примера и без ограничения положения S112C, S113C, A114C, S115C, A176C, 5180C, S252C, V286C, V292C, S357C, A359C, S398C, S428C (нумерация по Kabat) в тяжелой цепи человеческого IgG_1 и положения V110C, S114C, S121C, S127C, S168C, V205C (нумерация по Kabat) в легкой каппа-цепи человеческого Ig (см., например, патент США № 7521541, патент США № 7855275 и патент США № 8455622).

BCMA-связывающие молекулы, применимые в ADC, раскрытых в данном документе, дополнительно или в качестве альтернативы могут быть модифицированы с введением одной или нескольких других реакционноспособных аминокислот (отличных от цистеина), включая Pcl, пирролизин, пептидные метки (такие как метки S6, A1 и ybbR) и неприродные аминокислоты, вместо по меньшей мере одной аминокислоты из нативной последовательности с получением таким образом реакционноспособного сайта в BCMA-связывающей молекуле для конъюгации с фрагментом, представляющим собой лекарственное средство. Например, BCMA-связывающие молекулы могут быть модифицированы таким образом, чтобы они содержали в своем составе Pcl или пирролизин (W. Ou et al., 2011, PNAS, 108(26):10437-10442; WO2014124258) или неприродные аминокислоты (Axup, et al., 2012, PNAS, 109:16101-16106; для обзора см. C.C. Liu and P.G. Schultz, 2010, Annu Rev Biochem 79:413-444; Kim, et al., 2013, Curr Opin Chem Biol. 17:412-419) в качестве сайтов для конъюгации с лекарственным средством. Аналогичным образом в BCMA-связывающую молекулу могут быть введены пептидные метки для способов ферментативной конъюгации (см. Strop et al. 2013, Chem Biol. 20(2):161-7; Rabuka, 2010, Curr Opin Chem Biol. 14(6):790-6; Rabuka, et al., 2012, Nat Protoc. 7(6):1052-67). Еще одним примером является применение 4'-фосфопантетеинилтрансфераз (PPTазы) для конъюгации аналогов кофермента A (WO2013184514). Такие модифицированные или сконструированные MBM могут быть конъюгированы с полезными нагрузками или комбинациями линкер-полезная нагрузка в соответствии с известными способами.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, количество средств (например, цитотоксических и/или цитостатических средств), связанных с BCMA-связывающей молекулой, может варьироваться, так что совокупность ADC может быть гетерогенной по природе, где некоторые BCMA-связывающие молекулы содержат одно связанное средство, некоторые два, некоторые три и т. д. (и некоторые ни одного). Степень гетерогенности будет зависеть, среди прочего, от химических веществ, применяемых для связывания цитотоксических и/или цитостатических средств. Например, если BCMA-связывающие молекулы восстанавливают с получением сульфгидрильных групп для присоединения, то часто получают гетерогенные смеси BCMA-связывающих молекул, содержащие ноль, 2, 4, 6 или 8 связанных средств на молекулу. Кроме того, посредством ограничения молярного соотношения для присоединяемого соединения часто получают BCMA-связывающие молекулы, содержащие ноль, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8

связанных средств на молекулу. Таким образом будет понятно, что в зависимости от контекста установленные соотношения лекарственного средства и BCMA-связывающей молекулы (DTR) могут представлять собой средние значения для совокупности BCMA-связывающих молекул. Например, "DTR4" может относиться к препарату на основе ADC, который не был подвергнут очистке для выделения конкретных пиков DTR и может содержать гетерогенную смесь молекул ADC, содержащую различные количества присоединенных цитостатических и/или цитотоксических средств на BCMA-связывающую молекулу (например, 0, 2, 4, 6, 8 средств на BCMA-связывающую молекулу), но характеризующуюся средним соотношением лекарственного средства и BCMA-связывающей молекулы, составляющим 4. Подобным образом, в некоторых вариантах осуществления "DTR2" относится к гетерогенному препарату на основе ADC, в котором среднее соотношение лекарственного средства и BCMA-связывающей молекулы составляет 2.

Если необходимы обогащенные препараты, то BCMA-связывающие молекулы, содержащие определенные количества связанных цитотоксических и/или цитостатических средств, можно получать посредством очистки гетерогенных смесей, например, посредством колоночной хроматографии, например, хроматографии гидрофобных взаимодействий.

Чистоту можно оценивать посредством различных способов. В качестве конкретного примера, препарат на основе ADC можно анализировать посредством HPLC или другой методики хроматографии, а чистоту оценивать посредством анализа площадей под кривыми полученных в результате пиков.

7.10. BCMA-связывающие молекулы, конъюгированные с выявляемыми средствами

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут быть конъюгированы с диагностическим или выявляемым средством. Такие молекулы могут быть применимыми для контроля или прогнозирования проявления, развития, прогрессирования и/или тяжести заболевания или нарушения в рамках процедуры клинического тестирования, такой как определение эффективности конкретной терапии. Такая диагностика и выявление могут осуществляться посредством связывания BCMA-связывающих молекул с выявляемыми веществами, в том числе без ограничения с различными ферментами, такими как без ограничения пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза или ацетилхолинэстераза; простетическими группами, такими как без ограничения стрептавидин/биотин и авидин/биотин; флуоресцентными материалами, такими как без ограничения умбеллиферон, флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, дихлортриазиниламинфлуоресцеин, дансилхлорид или фикоэритрин; люминесцентными материалами, такими как без ограничения люминол; биолюминесцентными материалами, такими как без ограничения люцифераза, люциферин и экворин; радиоактивными материалами, такими как без ограничения йод (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I и ^{121}I), углерод (^{14}C), сера (^{35}S), тритий (^{3}H), индий (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In и ^{111}In), технеций (^{99}Tc),

таллий (^{201}Ti), галлий (^{68}Ga, ^{67}Ga), палладий (^{103}Pd), молибден (^{99}Mo), ксенон (^{133}Xe), фтор (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{47}Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn и ^{117}олово; и позитрон-излучающими металлами с применением различных способов позитронной эмиссионной томографии, и нерадиоактивными ионами парамагнитных металлов.

7.11. BCMA-связывающие молекулы, прикрепленные к твердым подложкам

BCMA-связывающие молекулы также могут быть прикреплены к твердым подложкам, которые являются особенно применимыми для иммунологических анализов или очистки антигена-мишени(антигенов-мишеней). Такие твердые подложки включают без ограничения стекло, целлюлозу, полиакриламид, нейлон, полистирол, поливинилхлорид или полипропилен.

7.12. Фармацевтические композиции

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению (а также их конъюгаты; ссылки на BCMA-связывающие молекулы в настоящем изобретении также относятся к конъюгатам, содержащим BCMA-связывающие молекулы, таким как ADC, если контекст не предусматривает иное) можно составлять в виде фармацевтических композиций, содержащих BCMA-связывающие молекулы, например, содержащих одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. Для получения фармацевтических или стерильных композиций, содержащих BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению, препарат на основе BCMA-связывающей молекулы можно комбинировать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или носителями.

Например, составы на основе BCMA-связывающих молекул можно получать посредством смешивания BCMA-связывающих молекул с физиологически приемлемыми носителями, наполнителями или стабилизаторами в форме, например, лиофилизированных порошков, взвесей, водных растворов, лосьонов или суспензий (см., например, Hardman et al., 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, et al. (eds.), 1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.).

Выбор схемы введения BCMA-связывающей молекулы зависит от нескольких факторов, в том числе скорости метаболизма BCMA-связывающей молекулы в сыворотке крови или ткани, уровня тяжести симптомов, иммуногенности BCMA-связывающей молекулы и доступности клеток-мишеней. В определенных вариантах осуществления схема введения предусматривает максимальное количество BCMA-связывающей молекулы, доставляемой субъекту в соответствии с приемлемым уровнем побочных эффектов. Соответственно, количество доставляемой BCMA-связывающей молекулы

частично зависит от конкретной BCMA-связывающей молекулы и тяжести состояния, подлежащего лечению. Доступно руководство по выбору подходящих доз антител и небольших молекул (см., например, Wawrzynczak, 1996, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.), 1991, Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Bach (ed.), 1993, Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert et al., 2003, New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al., 1999, New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al., 2001, New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al., 2000, New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al., 2003, New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al., 2000, New Engl. J. Med. 343:1594-1602).

Определение подходящей дозы выполняет лечащий врач, например, с использованием параметров или факторов, которые, как известно или предполагается из уровня техники, влияют на лечение или согласно прогнозам влияют на лечение. Введение доз обычно начинают с количества, несколько меньшего, чем оптимальная доза, и после этого его увеличивают с небольшими приращениями до тех пор, пока не достигается требуемый или оптимальный эффект по сравнению с любыми отрицательными побочными эффектами. Важные диагностические показатели включают, например, показатели симптомов воспаления или уровня вырабатываемых воспалительных цитокинов.

Фактические уровни доз BCMA-связывающих молекул в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно изменять таким образом, чтобы получить количество BCMA-связывающей молекулы, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного субъекта, композиции и способа введения, не являясь токсичным для субъекта. Выбранный уровень дозы будет зависеть от разнообразных фармакокинетических факторов, в том числе активности конкретной BCMA-связывающей молекулы, пути введения, времени введения, скорости экскреции конкретной используемой BCMA-связывающей молекулы, продолжительности лечения, других средств (например, активных средств, таких как терапевтические лекарственные средства или соединения и/или инертные материалы, применяемые в качестве носителей) в комбинации с конкретной используемой BCMA-связывающей молекулой, возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза субъекта, подлежащего лечению, и подобных факторов, известных в области медицины.

Композиции, содержащие BCMA-связывающие молекулы, можно предоставлять посредством непрерывной инфузии или посредством введения доз с интервалами, составляющими, например, один день, одну неделю или 1-7 раз в неделю. Дозы можно предоставлять внутривенно, подкожно, местно, перорально, назально, ректально, внутримышечно, интрацеребрально или посредством ингаляции. Конкретный протокол введения доз предусматривает максимальную дозу или частоту введения доз, при которых удается избежать значительных нежелательных побочных эффектов.

Эффективное количество для конкретного субъекта может варьироваться в

зависимости от таких факторов, как состояние, подлежащее лечению, общее состояние здоровья субъекта, путь и доза введения согласно способу и тяжесть побочных эффектов (см., например, Maynard, et al. (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK).

Путь введения может представлять собой введение посредством, например, местного или накожного применения, инъекции или инфузии путем внутривенного, интраперитонеального, интрацеребрального, внутримышечного, внутриглазного, внутриартериального, интрацереброспинального, внутриочагового введения или посредством систем с замедленным высвобождением или имплантата (см., например, Sidman et al., 1983, Biopolymers 22:547-556; Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105; Epstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692; Hwang et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034; патенты США №№ 6350466 и 6316024). При необходимости композиция также может содержать солюбилизирующее средство и анестетик местного действия, такой как лидокаин, для облегчения боли в месте инъекции. Кроме того, внутрилегочное введение также можно использовать, например, путем применения ингалятора или небулайзера и состава с аэрозолирующим средством. См., например, патенты США №№ 6019968, 5985320, 5985309, 5934272, 5874064, 5855913, 5290540 и 4880078; а также PCT-публикации №№ WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346 и WO 99/66903.

Композицию по настоящему изобретению также можно вводить посредством одного или нескольких путей введения с применением одного или нескольких из множества известных способов. Как будет понятно специалисту в данной области техники, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от требуемых результатов. Выбранные пути введения BCMA-связывающих молекул включают внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, интраперитонеальный, подкожный, спинальный или другие обычные пути введения, например, посредством инъекции или инфузии. Системное введение может представлять собой способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию. В качестве альтернативы, композицию по настоящему изобретению можно вводить посредством пути, отличного от системного, такого как местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. В одном варианте осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят посредством инфузии. В другом варианте осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят подкожно.

Если BCMA-связывающие молекулы вводят в системе с контролируемым

высвобождением или замедленным высвобождением, то можно применять насос для достижения контролируемого или замедленного высвобождения (см. Langer, выше; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). Для достижения контролируемого или замедленного высвобождения средств терапии по настоящему изобретению можно применять полимерные материалы (см., например, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; см. также Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105); патент США № 5679377; патент США № 5916597; патент США № 5912015; патент США № 5989463; патент США № 5128326; PCT-публикацию № WO 99/15154 и PCT-публикацию № WO 99/20253. Примеры полимеров, применяемых в составах с замедленным высвобождением, включают без ограничения поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(метилметакрилат), поли(акриловую кислоту), сополимер этилена и винилацетата, поли(метакриловую кислоту), полигликолиды (PLG), полиангидриды, поли(N-винилпирролидон), поли(виниловый спирт), полиакриламид, поли(этиленгликоль), полилактиды (PLA), сополимеры лактида и гликолидов (PLGA) и сложные полиортоэфиры. В одном варианте осуществления полимер, применяемый в составе с замедленным высвобождением, является инертным, не содержащим выщелачиваемые примеси, стабильным при хранении, стерильным и биодеградируемым. Систему с контролируемым или замедленным высвобождением можно поместить вблизи профилактической или терапевтической мишени, благодаря чему будет требоваться только часть системной дозы (см., например, Goodson, в Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

Системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer (1990, Science 249:1527-1533). Любую методику, известную специалисту в данной области техники, можно применять для получения составов с замедленным высвобождением, содержащих одну или несколько BCMA-связывающих молекул по настоящему изобретению. См., например, патент США № 4526938, PCT-публикацию WO 91/05548, PCT-публикацию WO 96/20698, Ning et al., 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song et al., 1995, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek et al., 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, и Lam et al., 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760.

Если BCMA-связывающие молекулы вводят местно, то они могут быть составлены в форме мази, крема, трансдермального пластыря, лосьона, геля, шампуня, спрея, аэрозоля, раствора, эмульсии или другой формы, хорошо известной специалисту в данной области техники. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995). В случае с нераспыляемыми лекарственными формами для местного применения обычно используют

формы от вязких до полутвердых или твердых, содержащие носитель или один или несколько наполнителей, совместимые с местным применением и, в некоторых случаях, характеризующиеся большей динамической вязкостью, чем у воды. Подходящие составы включают без ограничения растворы, суспензии, эмульсии, кремы, мази, порошки, линименты, бальзамы и т. п., которые при необходимости стерилизуют или смешивают со вспомогательными средствами (например, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, буферами или солями) для влияния на различные свойства, такие как, например, осмотическое давление. Другие подходящие лекарственные формы для местного применения включают распыляемые аэрозольные препараты, где активный ингредиент, в некоторых случаях в комбинации с твердым или жидким инертным носителем, упакован в смеси с летучим веществом под давлением (например, газообразным пропеллентом, таким как фреон) или в бутылке-пульверизаторе. При необходимости в фармацевтические композиции и лекарственные формы также можно добавлять увлажняющие или влагоудерживающие средства. Примеры таких дополнительных ингредиентов являются хорошо известными.

Если композиции, содержащие BCMA-связывающие молекулы, вводят интраназально, то BCMA-связывающие молекулы могут быть составлены в форме аэрозоля, спрея, тумана или в форме капель. В частности, в целях удобства профилактические или терапевтические средства для применения согласно настоящему изобретению могут доставляться в лекарственной форме аэрозольного спрея из пакетов под давлением или небулайзера с применением подходящего пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В случае с аэрозолем под давлением единица дозирования может определяться посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи (например, состоящие из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе можно составлять содержащими порошковую смесь BCMA-связывающей молекулы и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению можно вводить в схемах комбинированной терапии, описанных в разделе 7.14 ниже.

В определенных вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы могут быть составлены для обеспечения надлежащего распределения in vivo. Например, гематоэнцефалический барьер (BBB) не пропускает множество высокогидрофильных соединений. Для обеспечения пересечения BBB терапевтическими соединениями по настоящему изобретению (при необходимости) их можно составлять, например, в липосомах. В отношении способов получения липосом см., например, патенты США №№ 4522811; 5374548 и 5399331. Липосомы могут содержать один или несколько фрагментов, которые селективно транспортируются в специфические клетки или органы, с улучшением тем самым нацеленной доставки лекарственного средства (см., например, Ranade, 1989, J. Clin. Pharmacol. 29:685). Иллюстративные нацеливающиеся фрагменты

включают фолат или биотин (см., например, патент США № 5416016, выданный Low et al.); маннозиды (Umezawa et al., 1988, Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); антитела (Bloeman et al., 1995, FEBS Lett. 357:140; Owais et al., 1995, Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); рецептор поверхностно-активного белка A (Briscoe et al., 1995, Am. J. Physiol. 1233:134); p120 (Schreier et al., 1994, J. Biol. Chem. 269:9090); см. также Keinanen and Laukkanen, 1994, FEBS Lett. 346:123; Killion and Fidler, 1994, Immunomethods 4:273.

При применении в комбинированной терапии, например, как описано в разделе 7.14 ниже, BCMA-связывающая молекула и одно или несколько дополнительных средств можно вводить субъекту в одной и той же фармацевтической композиции. В качестве альтернативы, BCMA-связывающую молекулу и дополнительное(дополнительные) средство(средства) для видов комбинированной терапии можно одновременно вводить субъекту в отдельных фармацевтических композициях.

Терапевтические способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать проведение "сопутствующего диагностического" теста, посредством которого образец от субъекта, который представляет собой кандидата для терапии с помощью BCMA-связывающей молекулы, тестируют в отношении экспрессии BCMA. Сопутствующий диагностический тест можно выполнять до начала терапии с помощью BCMA-связывающей молекулы и/или в ходе осуществления схемы терапии с помощью BCMA-связывающей молекулы для отслеживания сохраняющейся пригодности субъекта для терапии с помощью BCMA-связывающей молекулы. Средство, применяемое в сопутствующей диагностике, может представлять собой саму BCMA-связывающую молекулу или другое диагностическое средство, например, меченое моноспецифическое антитело к BCMA или зонд на основе нуклеиновых кислот для выявления РНК BCMA. Образец, который можно тестировать в ходе сопутствующего диагностического анализа, может представлять собой любой образец, в котором могут присутствовать клетки, на которые нацеливается BCMA-связывающая молекула, например, биоптат опухоли (например, солидной опухоли), лимфа, кал, моча, кровь или любая другая биологическая жидкость, которая может содержать циркулирующие опухолевые клетки.

7.13. Терапевтические показания

BCMA-связывающие молекулы по настоящему изобретению можно использовать для лечения любого заболевания, ассоциированного с экспрессией BCMA. Например, BCMA-связывающую молекулу можно использовать для лечения субъекта, который прошел лечение от заболевания, ассоциированного с повышенной экспрессией BCMA, где у субъекта, который прошел лечение при повышенных уровнях BCMA, проявляется заболевание, ассоциированное с повышенными уровнями BCMA.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования роста опухолевой клетки, экспрессирующей BCMA, включающий приведение опухолевой клетки в контакт с BCMA-связывающей молекулой таким образом, чтобы рост опухолевой клетки подавлялся.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения и/или

предупреждения заболевания, которое возникает у индивидуумов с ослабленным иммунитетом, включающий введение BCMA-связывающей молекулы. В частности, в настоящем документе раскрыт способ лечения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией BCMA, включающий введение BCMA-связывающей молекулы.

В определенных аспектах в настоящем документе раскрыт способ лечения пациентов с риском развития заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией BCMA, включающий введение BCMA-связывающей молекулы.

Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией BCMA, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества BCMA-связывающей молекулы.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы предупреждения, лечения и/или контроля заболевания, ассоциированного с клетками, экспрессирующими BCMA (например, клетками гематологического рака или атипичного рака, экспрессирующими BCMA), при этом способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту BCMA-связывающей молекулы. В одном аспекте субъектом является человек. Неограничивающие примеры нарушений, ассоциированных с клетками, экспрессирующими BCMA, включают вирусные или грибковые инфекции и нарушения, связанные с иммунитетом слизистых оболочек.

7.13.1. Рак и связанные с раком заболевания и нарушения

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака у субъекта. Способ включает введение субъекту BCMA-связывающей молекулы, благодаря чему обеспечивается лечение рака у субъекта. Примером рака, который поддается лечению с помощью средства, нацеливающегося на BCMA, является рак, ассоциированный с экспрессией BCMA.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака, где часть опухоли является отрицательной в отношении BCMA, и часть опухоли является положительной в отношении BCMA.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака, где BCMA экспрессируется как на нормальных клетках, так и на раковых клетках, но на нормальных клетках BCMA экспрессируется на более низких уровнях, с использованием BCMA-связывающей молекулы по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает проведение отбора BCMA-связывающей молекулы, которая связывается с такой аффинностью, которая позволяет BCMA-связывающей молекуле связывать и уничтожать раковые клетки, экспрессирующие BCMA, но при этом уничтожать менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или меньше нормальных клеток, экспрессирующих BCMA, например, как определено с помощью анализа, описанного в данном документе. Например, можно применять анализ уничтожения, такой как проточная цитометрия на основе CTL с Cr51. В одном варианте

осуществления BCMA-связывающая молекула содержит антигенсвязывающий домен, который характеризуется аффинностью связывания с K_D в отношении BCMA, составляющей от 10^{-4} М до 10^{-8} М, например, от 10^{-5} М до 10^{-7} М, например, 10^{-6} М или 10^{-7} М.

В одном аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественное новообразование, или предракового состояния, такого как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или предлейкоз, включающий введение BCMA-связывающей молекулы. В одном аспекте рак представляет собой гематологический рак. Состояния, связанные с гематологическими видами рака, представляют собой типы рака, такие как лейкоз и злокачественные лимфопролиферативные состояния, при которых поражается кровь, костный мозг и лимфатическая система. В одном аспекте гематологический рак представляет собой лейкоз. Примером заболевания или нарушения, ассоциированного с BCMA, является множественная миелома (также известная как MM) (см. Claudio et al., Blood. 2002, 100(6):2175-86; и Novak et al., Blood. 2004, 103(2):689-94). Множественная миелома, также известная как плазмоклеточная миелома или болезнь Калера, представляет собой рак, характеризующийся накоплением аномальных или злокачественных плазматических В-клеток в костном мозге. Часто раковые клетки внедряются в смежную кость, разрушая скелетные структуры, что вызывает болевые ощущения в костях и переломы. Большинство случаев миеломы также характеризуются продуцированием парапротеина (также известного как М-белки или миеломные белки), который представляет собой аномальный иммуноглобулин, продуцируемый в избытке вследствие клональной пролиферации злокачественных плазматических клеток. Уровни парапротеина в сыворотке крови, составляющие более 30 г/л, являются диагностическим критерием множественной миеломы в соответствии с диагностическими критериями Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG) (см.See Kyle et al. (2009), Leukemia. 23:3-9). Другие симптомы или признаки множественной миеломы включают ухудшение функции почек или почечную недостаточность, очаги поражения костей, анемию, гиперкальциемию и неврологические симптомы.

Другие нарушения пролиферации плазматических клеток, которые можно лечить с помощью композиций и способов, описанных в данном документе, включают без ограничения бессимптомную миелому (тлеющую множественную миелому или вялотекущую миелому), моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS), макроглобулинемию Вальденстрема, виды плазмоцитомы (например, плазмоклеточную дискразию, солитарную миелому, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому и множественную плазмоцитому), системный амилоидоз в форме амилоидоза легких цепей и POEMS-синдром (также известный как синдром Кроу-Фукаса, болезнь Такатсуки и PEP-синдром).

Другим примером заболевания или нарушения, ассоциированного с BCMA, является лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома (см. Chiu et al., Blood. 2007,

109(2):729-39; He et al., J Immunol. 2004, 172(5):3268-79).

Лимфома Ходжкина (HL), также известная как болезнь Ходжкина, представляет собой рак лимфатической системы, который происходит из белых кровяных клеток или лимфоцитов. Аномальные клетки, которые образуют лимфому, называются клетками Рида-Штернберга. При лимфоме Ходжкина происходит распространение рака из одной группы лимфатических узлов в другую. Лимфому Ходжкина можно подразделить на четыре патологических подтипа на основании морфологических характеристик клеток Рида-Штернберга и клеточного состава вокруг клеток Рида-Штернберга (что определяют посредством биопсии лимфатических узлов): нодулярная склерозирующая HL, смешанно-клеточный подтип, богатая лимфоцитами или с лимфоидным преобладанием, с лимфоидным истощением. Иногда лимфома Ходжкина также может представлять собой нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием или может быть неуточненной. Симптомы и признаки лимфомы Ходжкина включают безболезненное увеличение лимфатических узлов в области шеи, подмышечных впадин или паха, лихорадку, ночную потливость, потерю веса, утомляемость, кожный зуд или боль в животе.

Неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой группу разнообразных видов рака крови, которые включают любую разновидность лимфомы, отличную от лимфомы Ходжкина. Подтипы неходжкинской лимфомы классифицируют в основном по морфологическим характеристикам клеток, хромосомным аберрациям и поверхностным маркерам. Подтипы NHL (или NHL-ассоциированные виды рака) включают В-клеточные лимфомы, такие как без ограничения лимфома Беркитта, хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз (B-CLL), пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз (B-PLL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) (например, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома и первичная медиастинальная В-клеточная лимфома), фолликулярная лимфома (например, лимфома из клеток центра фолликула, фолликулярная мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами), волосатоклеточный лейкоз, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (подобная лимфоме Беркитта), лимфоплазмоцитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема), мантийноклеточная лимфома, виды В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны (например, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны или лимфома из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны и В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки), плазмоцитома/миелома, В-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественников (PB-LBL/L), первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), первичная внутриглазная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL); и виды Т-клеточной лимфомы, такие как без ограничения анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (например, "тлеющая", хроническая, острая и лимфоматозная), лимфангиома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, виды Т-клеточной лимфомы

кожи (например, фунгоидный микоз, синдром Сезари и т. д.), внеузловая лимфома из Т-клеток/естественных киллеров (назальный тип), Т-клеточная лимфома кишечника энтеропатического типа, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L), Т-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/пролимфоцитарный лейкоз (T-CLL/PLL) и неуточненная периферическая Т-клеточная лимфома. Симптомы и признаки лимфомы Ходжкина включают безболезненное увеличение лимфатических узлов в области шеи, подмышечных впадин или паха, лихорадку, ночную потливость, потерю веса, утомляемость, кожный зуд, боль в животе, кашель или боль в груди.

Также было установлено, что экспрессия BCMA ассоциирована с макроглобулинемией Вальденстрема (WM), также известной как лимфоплазмоцитарная лимфома (LPL). (см. Elsawa et al., Blood. 2006, 107(7):2882-8). Ранее считалось, что макроглобулинемия Вальденстрема является родственной по отношению к множественной миеломе, но совсем недавно ее классифицировали как подтип неходжкинской лимфомы. WM характеризуется неконтролируемой пролиферацией В-клеточных лимфоцитов, что приводит к анемии и продуцированию избыточных количеств парапротеина или иммуноглобулина М (IgM), который сгущает кровь и приводит к синдрому повышенной вязкости крови. Другие симптомы или признаки WM включают лихорадку, ночную потливость, утомляемость, анемию, потерю веса, лимфаденопатию или спленомегалию, нечеткость зрения, головокружение, носовые кровотечения, кровоточивость десен, нетипичные кровоподтеки, нарушение функции почек или почечную недостаточность, амилоидоз или периферическую нейропатию.

Другим примером заболевания или нарушения, ассоциированного с экспрессией BCMA, является рак головного мозга. В частности, экспрессия BCMA была ассоциирована с астроцитомой или глиобластомой (см. Deshayes et al, Oncogene. 2004, 23(17):3005-12, Pelekanou et al., PLoS One. 2013, 8(12):e83250). Астроцитомы представляют собой опухоли, которые возникают из астроцитов, представляющих собой тип глиальных клеток в головном мозге. Глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома или GBM) является наиболее злокачественной формой астроцитомы и считается наиболее поздней стадией рака головного мозга (стадией IV). Существуют два варианта глиобластомы: гигантоклеточная глиобластома и глиосаркома. Другие виды астроцитомы включают ювенильную пилоцитарную астроцитому (JPA), фибриллярную астроцитому, плеоморфную ксантоастроцитому (PXA), дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNET) и анапластическую астроцитому (AA).

Симптомы или признаки, ассоциированные с глиобластомой или астроцитомой, включают повышенное давление в головном мозге, головные боли, эпилептические припадки, потерю памяти, изменения в поведении, нарушение движения или потерю чувствительности на одной стороне тела, речевую дисфункцию, когнитивные нарушения, нарушения зрения, тошноту, рвоту и слабость в руках или ногах.

Хирургическое удаление опухоли (или резекция) является стандартным лечением для удаления как можно большей части глиомы без повреждения или с минимальным повреждением окружающей нормальной ткани головного мозга. Лучевая терапия и/или химиотерапия часто используются после хирургического вмешательства для подавления и замедления рецидивирующего заболевания, обусловленного любыми оставшимися раковыми клетками или сопутствующими очагами. Лучевая терапия включает лучевую терапию всего головного мозга (традиционную дистанционную лучевую терапию), целенаправленную трехмерную конформную лучевую терапию и применение целенаправленно воздействующих радионуклидов. Химиотерапевтические средства, обычно используемые для лечения глиобластомы, включают темозоломид, гефитиниб или эрлотиниб и цисплатин. Ингибиторы ангиогенеза, такие как бевацизумаб (Avastin®), также обычно используют в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией.

Поддерживающее лечение также часто используют для облегчения неврологических симптомов и улучшения неврологической функции и используют в комбинации с любым из средств терапии рака, описанных в данном документе. Основные поддерживающие средства включают противосудорожные средства и кортикостероиды. Таким образом, композиции и способы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с любыми видами стандартного или поддерживающего лечения с целью лечения глиобластомы или астроцитомы.

В настоящем изобретении предусмотрены композиции и способы для лечения рака. В одном аспекте рак представляет собой гематологический рак, включая без ограничения лейкоз или лимфому. В одном аспекте в настоящем документе раскрыты способы лечения видов рака и злокачественных новообразований, включая без ограничения, например, острые лейкозы, включая без ограничения, например, В-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL"), Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("TALL"), острый лимфоидный лейкоз (ALL); один или более видов хронического лейкоза, включая без ограничения, например, хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический лимфоидный лейкоз (CLL); дополнительные гематологические виды рака или гематологические состояния, включая без ограничения, например, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, бластное плазмоцитоидное дендритное клеточное новообразование, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмобластную лимфому, плазмоцитоидное дендритное клеточное новообразование, макроглобулинемию Вальденстрема и "предлейкоз", которые представляют собой совокупность различных гематологических состояний, объединенных неэффективным образованием (или дисплазией) миелоидных клеток крови и т. п. Другие заболевания, ассоциированные с экспрессией BCMA,

включают без ограничения, например, атипичные и/или неклассические виды рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, характеризующиеся экспрессией BCMA.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу можно применять для лечения заболевания, включающего без ограничения нарушение пролиферации плазматических клеток, например, бессимптомную миелому (тлеющую множественную миелому или вялотекущую миелому), моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS), макроглобулинемию Вальденстрема, виды плазмоцитомы (например, плазмоклеточную дискразию, солитарную миелому, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому и множественную плазмоцитому), системный амилоидоз в форме амилоидоза легких цепей и POEMS-синдром (также известный как синдром Кроу-Фукаса, болезнь Такатсуки и PEP-синдром).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу можно применять для лечения заболевания, включающего без ограничения рак, например, рак, описанный в данном документе, например, рак предстательной железы (например, резистентный к кастрации или резистентный к терапии рак предстательной железы или метастатический рак предстательной железы), рак поджелудочной железы или рак легкого.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы подавления пролиферации или уменьшения популяции клеток, экспрессирующих BCMA, при этом способы включают приведение популяции клеток, содержащей клетку, экспрессирующую BMCA, в контакт с BCMA-связывающей молекулой. В определенном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих BCMA, при этом способы включают приведение популяции раковых клеток, экспрессирующих BCMA, в контакт с BCMA-связывающей молекулой. В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих BCMA, при этом способы включают приведение популяции раковых клеток, экспрессирующих BMCA, в контакт с BCMA-связывающей молекулой. В определенных аспектах способы снижают количество, число, численность или процентное содержание клеток и/или раковых клеток на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% у субъекта с миелоидным лейкозом или другим видом рака, ассоциированным с клетками, экспрессирующими BCMA, или в соответствующей животной модели, по сравнению с отрицательным контролем. В одном аспекте субъектом является человек.

В настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения рецидива рака, ассоциированного с клетками, экспрессирующими BCMA, при этом способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту BCMA-связывающей молекулы.

7.13.2. Заболевания и нарушения, не связанные с раком

Заболевания и нарушения, не связанные с раком, но ассоциированные с экспрессией BCMA, также можно лечить с помощью композиций и способов, раскрытых в данном документе. Примеры заболеваний и нарушений, не связанных с раком, но ассоциированных с экспрессией BCMA, включают без ограничения вирусные инфекции, например, вызванные HIV; грибковые инфекции, например, вызванные C. neoformans; и аутоиммунные заболевания.

Аутоиммунные нарушения, которые можно лечить с помощью BCMA-связывающих молекул по настоящему изобретению, включают системную красную волчанку (SLE), синдром Шегрена, склеродермию, ревматоидный артрит (RA), ювенильный идиопатический артрит, реакцию "трансплантат против хозяина", дерматомиозит, сахарный диабет I типа, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, целиакию, нарушения, связанные с иммунитетом слизистых оболочек, заболевания, связанные с раздраженным кишечником (например, болезнь Крона, язвенный колит), злокачественную анемию, обыкновенную пузырчатку, витилиго, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гигантоклеточный артериит, тяжелую миастению, рассеянный склероз (MS) (например, рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS)), гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, буллезный пемфигоид, язвенный колит, синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, антифосфолипидный синдром, нарколепсию, саркоидоз и гранулематоз Вегенера.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения системной красной волчанки (SLE).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения синдрома Шегрена.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения склеродермии.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения ревматоидного артрита (RA).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения ювенильного идиопатического артрита.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения реакции "трансплантат против хозяина".

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения дерматомиозита.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения сахарного диабета I типа.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения тиреоидита Хашимото.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения болезни Грейвса.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения болезни Аддисона.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения целиакии.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения болезни Крона.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения злокачественной анемии.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения обыкновенной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения витилиго.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения аутоиммунной гемолитической анемии.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения гигантоклеточного артериита.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения тяжелой миастении.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения рассеянного склероза (MS). В некоторых вариантах осуществления MS представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения гломерулонефрита.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения синдрома Гудпасчера.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения буллезного пемфигоида.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения язвенного колита.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения синдрома Гийена-Барре.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения антифосфолипидного синдрома.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения нарколепсии.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют

для лечения саркоидоза.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающие молекулы применяют для лечения гранулематоза Вегенера.

7.14. Комбинированная терапия

BCMA-связывающую молекулу по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими известными средствами и видами терапии. Например, BCMA-связывающие молекулы можно применять в схемах лечения в комбинации с хирургическим вмешательством, химиотерапией, антителами, облучением, пептидными вакцинами, стероидами, цитотоксинами, ингибиторами протеасом, иммуномодулирующими лекарственными средствами (например, IMiD), миметиками BH3, средствами цитокиновой терапии, трансплантацией стволовых клеток или любой их комбинацией.

Для удобства средство, которое применяют в комбинации с BCMA-связывающей молекулой, в данном документе называется "дополнительным" средством.

Как используется в данном документе, вводимый "в комбинации" означает, что два (или более) различных средства для лечения доставляют субъекту в период, когда субъект страдает нарушением, например, два или более средства для лечения доставляют после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления доставка одного средства для лечения все еще осуществляется, когда начинается доставка второго, так что в отношении введения имеет место перекрывание. Это иногда упоминается в данном документе как "одновременная" или "параллельная" доставка. Термин "одновременно" не ограничивается введением средств терапии (например, BCMA-связывающей молекулы и дополнительного средства) точно в одно и то же время, а скорее означает, что фармацевтическую композицию, содержащую BCMA-связывающую молекулу, вводят субъекту последовательно и в течение временного интервала таким образом, чтобы BCMA-связывающие молекулы могли действовать вместе с дополнительным(дополнительными) средством(средствами) терапии с обеспечением большей пользы, чем если бы их вводили иным способом. Например, каждое средство терапии можно вводить субъекту в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени; однако, если их не вводят в одно и то же время, их следует вводить достаточно близко друг к другу по времени, чтобы обеспечить требуемый терапевтический эффект.

BCMA-связывающую молекулу и одно или несколько дополнительных средств можно вводить одновременно в одной и той же или отдельных композициях или последовательно. В случае последовательного введения BCMA-связывающую молекулу можно вводить первой, а дополнительное средство можно вводить вторым, или порядок введения может быть обратным.

BCMA-связывающую молекулу и дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить субъекту в любой подходящей форме и любым

подходящим путем. В некоторых вариантах осуществления пути введения являются одинаковыми. В других вариантах осуществления пути введения являются разными.

В других вариантах осуществления доставка одного средства для лечения завершается до начала доставки другого средства для лечения.

В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе средство для лечения является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго средства для лечения, или второе средство для лечения обеспечивает снижение интенсивности симптомов в большей степени, чем наблюдалось бы при введении второго средства для лечения в отсутствие первого средства для лечения, или аналогичная ситуация наблюдается с первым средством для лечения. В некоторых вариантах осуществления доставка является такой, при которой снижение интенсивности симптома или другого параметра, связанного с нарушением, является более значительным, чем наблюдалось бы при доставке одного средства для лечения в отсутствие другого. Эффект двух средств для лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или превышающим аддитивный. Доставка может быть такой, что эффект от первого доставленного средства для лечения все еще поддается выявлению при доставке второго.

BCMA-связывающую молекулу и/или дополнительные средства можно вводить в течение периодов активного проявления нарушения или в течение периода ремиссии или менее активного проявления заболевания. BCMA-связывающую молекулу можно вводить до лечения с помощью дополнительного(дополнительных) средства(средств), одновременно с лечением с помощью дополнительного(дополнительных) средства(средств), после лечения с помощью дополнительного(дополнительных) средства(средств) или во время ремиссии нарушения.

При введении в комбинации BCMA-связывающая молекула и/или дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить в количестве или дозе, которые являются более высокими, более низкими или такими же по сравнению с количеством или дозой каждого средства, применяемого отдельно, например, в качестве монотерапии.

Дополнительное(дополнительные) средство(средства) в видах комбинированной терапии по настоящему изобретению можно вводить субъекту одновременно. Термин "одновременно" не ограничивается введением средств терапии (например, профилактических или терапевтических средств) точно в одно и то же время, а скорее означает, что фармацевтическую композицию, содержащую BCMA-связывающую молекулу, вводят субъекту последовательно и в течение временного интервала таким образом, чтобы молекулы по настоящему изобретению могли действовать вместе с дополнительным(дополнительными) средством(средствами) терапии с обеспечением большей пользы, чем если бы их вводили иным способом. Например, каждое средство терапии можно вводить субъекту в одно и то же время или последовательно в любом

порядке в разные моменты времени; однако, если их не вводят в одно и то же время, их следует вводить достаточно близко друг к другу по времени, чтобы обеспечить требуемый терапевтический или профилактический эффект. Каждое средство терапии можно вводить субъекту отдельно в любой подходящей форме и любым подходящим путем.

BCMA-связывающую молекулу и дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить субъекту одинаковыми или разными путями введения.

BCMA-связывающие молекулы и дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить циклически. Циклическая терапия предусматривает введение первого средства терапии (например, первого профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени, а затем введение второго средства терапии (например, второго профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени, необязательно с последующим введением третьего средства терапии (например, профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени и т. д. и повторение этого последовательного введения, т. е. цикла, с целью снижения темпов развития устойчивости к одному из средств терапии, для недопущения или снижения побочных эффектов одного из средств терапии и/или для улучшения эффективности средств терапии.

В определенных случаях одно или несколько дополнительных средств представляют собой другие противораковые средства, противоаллергические средства, противотошнотные средства (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающую молекулу можно применять в комбинации с противораковым средством (например, с химиотерапевтическим средством). Иллюстративные химиотерапевтические средства включают антрациклин (например, доксорубицин (например, липосомальный доксорубицин)), алкалоид барвинка (например, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин), алкилирующее средство (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид), антитело к клеткам иммунной системы (например, алемтузумаб, гемтузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, обинутузумаб, офатумумаб, даратумумаб, элотузумаб), антиметаболит (в том числе, например, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы (например, флударабин)), ингибитор mTOR, агонист белка, родственного глюкокортикоид-индуцируемым TNFR (GITR), ингибитор протеасом (например, аклациномицин A, глиотоксин или бортезомиб), иммуномодулятор, такой как талидомид или производное талидомида (например, леналидомид).

Основные химиотерапевтические средства, рассматриваемые для применения в видах комбинированной терапии, включают анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), сульфат блеомицина (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан для инъекций (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезокси-5-

фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), цитарабин, цитозинарабинозид (Cytosar-U®), липосомальный цитарабин для инъекций (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegan), гидрохлорид даунорубицина (Cerubidine®), липосомальный цитрат даунорубицина для инъекций (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), гидрохлорид доксорубицина (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), фосфат флударабина (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксицитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с кармустином для имплантации (Gliadel®), цитрат тамоксифена (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), гидрохлорид топотекана для инъекций (Hycamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®) и винорелбин (Navelbine®).

Противораковые средства, представляющие особый интерес для комбинаций с BCMA-связывающими молекулами по настоящему изобретению, включают антрациклины; алкилирующие средства; антиметаболиты; лекарственные средства, которые ингибируют кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин или киназу p70S6 (FK506) или ингибируют киназу p70S6; ингибиторы mTOR; иммуномодуляторы; антрациклины; алкалоиды барвинка; ингибиторы протеасом; агонисты GITR (например, GWN323); ингибиторы протеинтирозинфосфатаз; ингибитор киназы CDK4; ингибитор BTK; ингибитор киназы MKN; ингибитор киназы DGK; онколитический вирус; миметик BH3 и средства цитокиновой терапии.

Иллюстративные алкилирующие средства включают без ограничения азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены: урациловый иприт (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, RevimmuneTM), ифосфамид (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), пипоброман (Amedel®, Vercyte®), триэтиленмеламин (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), триэтилентиофосфорамин, темозоломид (Temodar®), тиотепу (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®), стрептозоцин (Zanosar®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительные иллюстративные алкилирующие средства включают без ограничения оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломид (Temodar® и Temodal®); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen®); мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланиновый иприт, Alkeran®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); кармустин (BiCNU®);

бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® и Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (также известный как CCNU, CeeNU®); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамид (Cytoxan® и Neosar®); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); ифосфамид (Ifex®); преднумустин; прокарбазин (Matulane®); мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и гидрохлорид мехлорэтамина, Mustargen®); стрептозоцин (Zanosar®); тиотепу (также известную как тиофосфамид, TESPA и TSPA, Thioplex®); циклофосфамид (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®) и бендамустин-HCl (Treanda®).

Иллюстративные ингибиторы mTOR включают, например, темсиролимус; ридафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоциклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в PCT-публикации № WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); эмсиролимус, (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4), а также N2-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин (SEQ ID NO:514) в форме внутренней соли (SF1126, CAS 936487-67-1) и XL765.

Иллюстративные иммуномодуляторы включают, например, афутузумаб (доступный от Roche®); пегфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); IMID (такие как талидомид (Thalomid®), леналидомид, помалидомид и апремиласт), актимид (CC4047) и IRX-2 (смесь цитокинов человека, содержащую интерлейкин-1, интерлейкин-2 и интерферон γ, CAS 951209-71-5, доступную от IRX Therapeutics).

Иллюстративные антрациклины включают, например, доксорубицин (Adriamycin® и Rubex®); блеомицин (Lenoxane®); даунорубицин (гидрохлорид даунорубицина, дауномицин и гидрохлорид рубидомицина, Cerubidine®); липосомальный даунорубицин (липосомальный цитрат даунорубицина, DaunoXome®); митоксантрон (DHAD, Novantrone®); эпирубицин (Ellence™); идарубицин (Idamycin®, Idamycin PFS®); митомицин C (Mutamycin®); гелданамицин; гербимицин; равидомицин и дезацетилравидомицин.

Иллюстративные алкалоиды барвинка включают, например, тартрат винорелбина (Navelbine®), винкристин (Oncovin®) и виндезин (Eldisine®); винбластин (также известный как сульфат винбластина, винкалейкобластин и VLB, Alkaban-AQ® и Velban®) и винорелбин (Navelbine®).

Иллюстративные ингибиторы протеасом включают бортезомиб (Velcade®); карфилзомиб (PX-171-007, (S)-4-метил-N-((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-морфолиноацетамидо)-4-фенилбутанамидо)пентанамид); маризомиб (NPI-0052); цитрат иксазомиба (MLN-9708); деланзомиб (CEP-18770) и O-метил-N-[(2-метил-5-тиазолил)карбонил]-L-серил-O-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамид (ONX-0912).

Иллюстративные миметики BH3 включают венетоклакс, ABT-737 (4-{4-[(4'-хлор-2-бифенилил)метил]-1-пиперазинил}-N-[(4-{[(2R)-4-(диметиламино)-1-(фенилсульфанил)-2-бутанил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид и навитоклакс (ранее ABT-263).

Иллюстративные средства цитокиновой терапии включают интерлейкин 2 (IL-2) и интерферон альфа (IFN-альфа).

В определенных аспектах в качестве дополнительного(дополнительных) средства(средств) вводят "коктейли" различных химиотерапевтических средств.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения субъектов, у которых имеется заболевание, ассоциированное с экспрессией BCMA, включающий введение субъекту эффективного количества: (i) BCMA-связывающей молекулы и (ii) ингибитора гамма-секретазы (GSI).

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения субъектов, которые прошли лечение от заболевания, ассоциированного с экспрессией BCMA, включающий введение субъекту эффективного количества: (i) BCMA-связывающей молекулы и (ii) GSI.

В одном варианте осуществления BCMA-связывающую молекулу и GSI вводят одновременно или последовательно. В одном варианте осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят до введения GSI. В одном варианте осуществления GSI вводят до введения BCMA-связывающей молекулы. В одном варианте осуществления BCMA-связывающую молекулу и GSI вводят одновременно.

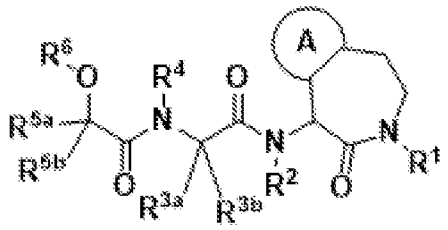
В одном варианте осуществления GSI вводят до введения BCMA-связывающей молекулы (например, GSI вводят за 1, 2, 3, 4 или 5 дней до введения BCMA-связывающей молекулы), где необязательно после введения GSI и до введения BCMA-связывающей молекулы у субъекта наблюдается повышение уровней экспрессии BCMA на клеточной поверхности и/или снижение уровней растворимого BCMA.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой небольшую молекулу, которая снижает экспрессию и/или функцию гамма-секретазы, например, описанный в данном документе низкомолекулярный GSI. В одном варианте осуществления GSI выбран из LY-450139, PF-5212362, BMS-708163, MK-0752, ELN-318463, BMS-299897, LY-411575, DAPT, AL-101 (также известный как BMS-906024), AL-102 (также известный как BMS-986115), PF-3084014, RO4929097 и LY3039478. В одном варианте осуществления GSI выбран из PF-5212362, ELN-318463, BMS-906024 и LY3039478. Иллюстративные GSI раскрыты в Takebe et al., Pharmacol Ther. 2014

Feb;141(2):140-9; и Ran et al., EMBO Mol Med. 2017 Jul;9(7):950-966. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой AL-101. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой AL-102.

В некоторых вариантах осуществления MK-0752 вводят в комбинации с доцетакселом. В некоторых вариантах осуществления MK-0752 вводят в комбинации с гемцитабином. В некоторых вариантах осуществления BMS-906024 вводят в комбинации с химиотерапией.

В некоторых вариантах осуществления GSI может представлять собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль;



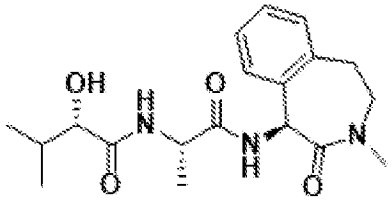
(I)

где кольцо A представляет собой арил или гетероарил; каждый из R^1, R^2 и R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, $-OR^A$, $-SR^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)N(R^A)(R^B)$, $-N(R^A)(R^B)$ или $-C(NR^C)N(R^A)(R^B)$; каждый R^{3a}, R^{3b}, R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород, галоген, -OH, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, -OH, $-OR^A$, $-SR^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)N(R^A)(R^B)$, $-N(R^A)(R^B)$ или $-C(NR^C)N(R^A)(R^B)$; R^6 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, -OH или C_1-C_6 алкокси; и каждый R^A, R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, -OH или C_1-C_6алкокси.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой арил (например, фенил). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^2 и R^4 независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-CH_3$, а R^{3b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет

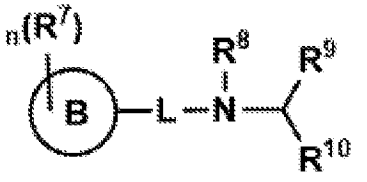
собой водород, а R^{5b} представляет собой $-CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород.

В дополнительном варианте осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 7468365. В одном варианте осуществления GSI представляет собой LY-450139, т. е. семагацестат, (S)-2-гидрокси-3-метил-N-((S)-1-(((S)-3-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)бутанамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления GSI представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль;



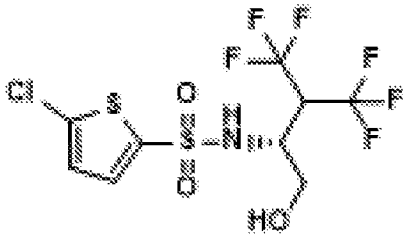
(II)

где кольцо B представляет собой арил или гетероарил; L представляет собой связь, C_1-C_6алкилен, $-S(O)_2-$, -C(O)-, $-N(R^E)(O)C-$ или -OC(O)-; каждый R^7 независимо представляет собой галоген, -OH, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил независимо замещен в 0-6 случаях галогеном, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)N(R^D)(R^E)$, $-N(R^D)(R^E)$ или $-C(NR^F)N(R^D)(R^E)$; R^8 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)N(R^D)(R^E)$, $-N(R^D)(R^E)$ или $-C(NR^F)N(R^D)(R^E)$; каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, -OH, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)N(R^D)(R^E)$, $-N(R^D)(R^E)$ или $-C(NR^I)N(R^G)(R^H)$; каждый R^D, R^E и R^F независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил,

циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, -OH или C_1-C_6алкокси; и n равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

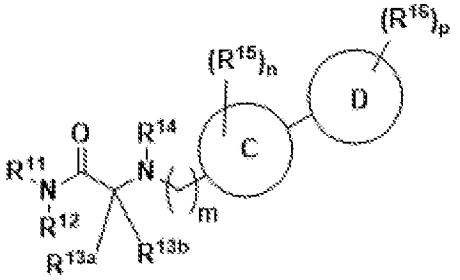
В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой гетероарил (например, тиофуранил). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой -$S(O)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой хлор, и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -CH_2OH. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой -CF_3.

В дополнительном варианте осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 7687666. В одном варианте осуществления GSI представляет собой PF-5212362, т. е. бегацестат, GSI-953 или (R)-5-хлор-N-(4,4,4-трифтор-1-гидрокси-3-(трифторметил)бутан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления GSI представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:



(III)

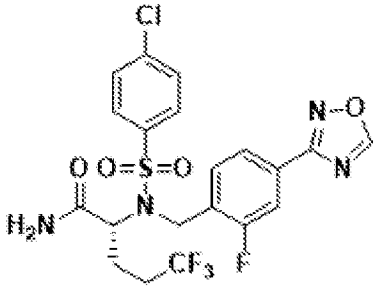
где каждое из колец C и D независимо представляет собой арил или гетероарил;

каждый из R^{11}, R^{12} и R^{14} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, -$S(O)R^G$-, -$S(O)_2R^G$-, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, -OR^G, -SR^G, -$C(O)OR^G$, -$C(O)N(R^G)(R^H)$, -$N(R^G)(R^H)$ или -$C(NR^I)N(R^G)(R^H)$; каждый из R^{13a} и R^{13b} представляет собой водород, галоген, -OH, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, -OR^G, -SR^G, -$C(O)OR^G$, -$C(O)N(R^G)(R^H)$, -

$N(R^G)(R^H)$ или $-C(NR^I)N(R^G)(R^H)$; каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой галоген, -OH, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, $-OR^G$, $-SR^G$, $-C(O)OR^G$, $-C(O)N(R^G)(R^H)$, $-N(R^G)(R^H)$ или $-C(NR^I)N(R^G)(R^H)$; каждый R^G, R^H и R^I независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил, где каждый C_1-C_6алкил, циклоалкил, гетероциклил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил замещен в 0-6 независимых случаях галогеном, -OH или C_1-C_6алкокси; и каждый из m, n и p независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

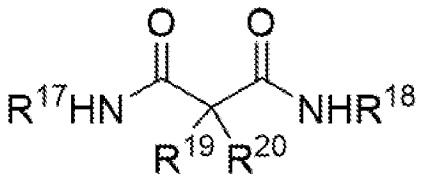
В некоторых вариантах осуществления кольцо C представляет собой арил (например, фенил). В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой гетероарил (например, 1,2,4-оксадиазол). В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой фтор, и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления p равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой $-S(O)_2R^G$, и R^G представляет собой хлорфенил. В некоторых вариантах осуществления R^{13a} представляет собой $-CH_2CH_2CF_3$, а R^{13b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород.

В дополнительном варианте осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 8084477. В одном варианте осуществления GSI представляет собой BMS-708163, т. е. авагацестат, или (R)-2-((4-хлор-N-(2-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензил)фенил)сульфонамидо)-5,5,5-трифторпентанамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления GSI представляет собой



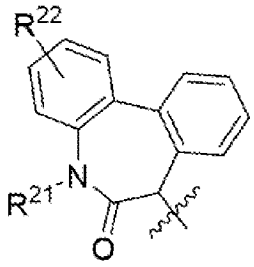
или его фармацевтически приемлемую соль.

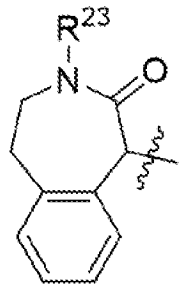
В некоторых вариантах осуществления ингибитор гамма-секретазы представляет собой соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль:

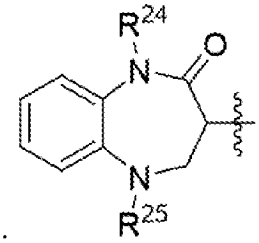


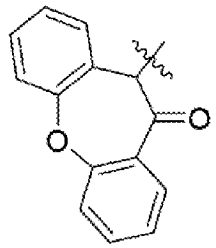
(IV),

где R^{17} выбран из

a.  ,

b.  ,

c.  и

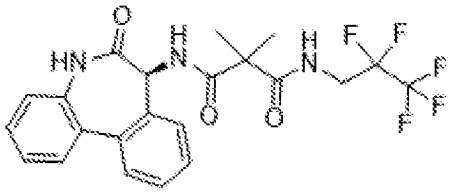
d.  ,

R^{18} представляет собой низший алкил, низший алкинил, -$(CH_2)_n$-O-низший алкил, -$(CH_2)_n$-S-низший алкил, -$(CH_2)_n$-CN, -$(CR'R'')_n$-CF_3, -$(CR'R'')_n$-CHF_2, -$(CR'R'')_n$-CH_2F, -$(CH_2)_n$, -C(O)O-низший алкил, -$(CH_2)_n$-галоген или представляет собой -$(CH2)_n$-циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из фенила, галогена и CF_3; каждый из R', R'' независимо представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, галоген или гидрокси; каждый из R^{19}, R^{20} независимо представляет собой водород, низший алкил, низший алкокси, фенил или галоген; R^{21} представляет собой водород, низший алкил, -$(CH2)_n$-CF_3 или -$(CH_2)_n$-циклоалкил; R^{22} представляет собой водород или галоген; R^{23} представляет собой водород или низший алкил; R^{24} представляет собой водород, низший алкил, низший алкинил, -$(CH2)_n$-CF_3, -$(CH_2)_n$-циклоалкил или -$(CH2)_n$-фенил, необязательно замещенный галогеном; R^{25} представляет собой водород, низший алкил, -C(O)H, -C(O)-низший алкил, -C(O)-CF_3, -C(O)-CH_2F, -C(O)-CHF_2, -C(O)-циклоалкил, -C(O)-$(CH_2)_n$-O-низший алкил, -C(O)O-$(CH_2)_n$-циклоалкил, -C(O)-фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей

из галогена и -C(O)O-низшего алкила, или представляет собой -S(O)2-низший алкил, -$S(O)_2$-CF_3, -$(CH2)_n$-циклоалкил, или представляет собой -$(CH_2)_n$-фенил, необязательно замещенный галогеном; n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

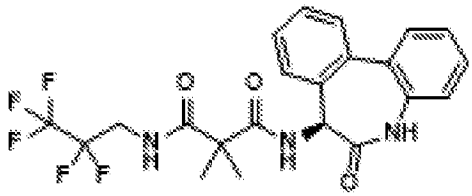
В некоторых вариантах осуществления R^{17} представляет собой 5,7-дигидро-6H-дибензо[b, d]азепин-6-онил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{19} и R^{20} независимо представляет собой -CH_3. В некоторых вариантах осуществления R^{18} представляет собой $CH_2CF_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 7160875. В одном варианте осуществления GSI представляет собой RO4929097, т. е. (S)-2,2-диметил-N1-(6-оксо-6,7-дигидро-5H-дибензо[b, d]азепин-7-ил)-N3-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)малонамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления GSI представляет собой



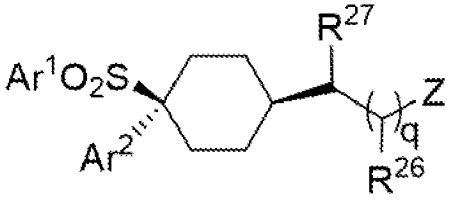
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль:



(V),

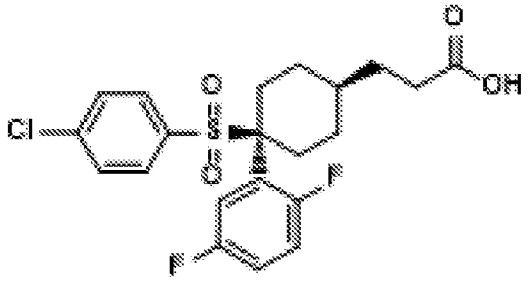
где

q равняется 0 или 1; Z представляет собой галоген, -CN, -NO_2, -N_3, -CF_3, -OR^{2a}, -$N(R^{2a})_2$, -CO_2R^{2a}, -$OCOR^{2a}$, -COR^{2a}, -$CON(R^{2a})_2$, -$OCON(R^{2a})_2$, -$CONR^{2a}(OR^{2a})$, -$CON(R^{2a})N(R^{2a})_2$, -$CONHC(=NOH)R^{2a}$, гетероциклил, фенил или гетероарил, при этом гетероциклил, фенил или гетероарил несут 0-3 заместителя, выбранных из галогена, -CN, -NO_2, -CF_3, -OR^{2a}, -$N(R^{2a})_2$, -CO_2R^{2a}, -COR^{2a}, -$CON(R^{2a})_2$ и C_{1-4}алкила; R^{27} представляет собой H, C_{1-4}алкил или OH; R^{26} представляет собой H или C_{1-4}алкил; при условии, что если m равняется 1, то как R^{26}, так и R^{27} не представляют собой C_{1-4}алкил; Ar^1 представляет собой C_{6-10}арил или гетероарил, любой из которых несет 0-3 заместителя, независимо

выбранных из галогена, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH, -OCF_3, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}алкила, который необязательно несет заместитель, выбранный из галогена, CN, NO_2, CF_3, OH и C_{1-4}алкокси; Ar^2 представляет C_{6-10}арил или гетероарил, любой из которых несет 0-3 заместителя, независимо выбранных из галогена, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH, -OCF_3, C_{1-4}алкокси или C_{1-4}алкила, который необязательно несет заместитель, выбранный из галогена, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH и C_{1-4}алкокси; R^{2a} представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, C3-6циклоалкил, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, любой из которых необязательно несет заместитель, выбранный из галогена, -CN, -NO_2, -CF_3, -OR^{2b}, -CO_2R^{2b}, -$N(R^{2b})_2$, -$CON(R^{2b})_2$, Ar и COAr; или R^{2a} представляет собой Ar; или две группы R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они совместно присоединены, могут составлять N-гетероциклильную группу, несущую 0-4 заместителя, независимо выбранных из =O, =S, галогена, C_{1-4}алкила, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, CO_2H, амино, C_{1-4}алкиламино, ди(C_{1-4}алкил)амино, карбамоила, Ar и COAr; R^{2b} представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{3-6}циклоалкил-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, любой из которых необязательно несет заместитель, выбранный из галогена, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, -CO_2H, амино, C_{1-4}алкиламино, ди(C_{1-4}алкил)амино, карбамоила, Ar и COAr; или R^{2b} представляет собой Ar; или две группы R^{2b} вместе с атомом азота, к которому они совместно присоединены, могут составлять N-гетероциклильную группу, несущую 0-4 заместителя, независимо выбранных из =O, =S, галогена, C_{1-4}алкила, -CN, -NO_2, CF3, -OH, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, -CO_2H, амино, C_{1-4}алкиламино, ди(C_{1-4}алкил)амино, карбамоила, Ar и COAr; Ar представляет собой фенил или гетероарил, несущий 0-3 заместителя, выбранных из галогена, C_{1-4}алкила, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH, C_{1-4}алкокси, C_{1-4}алкоксикарбонила, амино, C_{1-4}алкиламино, ди(C_{1-4}алкил)амино, карбамоила, C_{1-4}алкилкарбамоила и ди(C_{1-4}алкил)карбамоила.

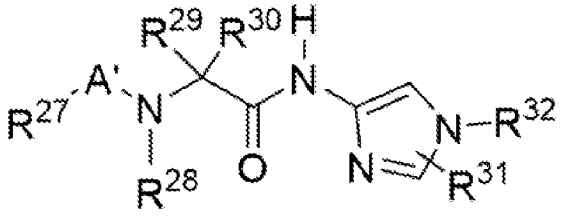
В некоторых вариантах осуществления q равняется 1. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CO_2H. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{27} и R^{26} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления Ar^1 представляет собой хлорфенил. В некоторых вариантах осуществления Ar^2 представляет собой дифторфенил.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 6984663. В одном варианте осуществления GSI представляет собой MK-0752, т. е. 3-((1S,4R)-4-((4-хлорфенил)сульфонил)-4-(2,5-дифторфенил)циклогексил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой



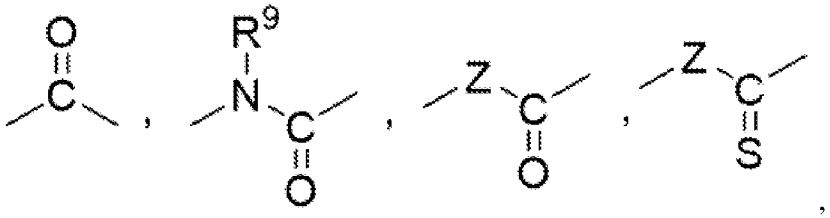
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемую соль:



(VI)

где A' отсутствует или выбран из



а также -S(O)$_2$-;

Z выбран из -CH$_2$, -CH(OH), -CH(C$_1$-C$_6$алкила), -CH(C$_1$-C$_6$алкокси), -CH(NR^{33}R^{34}), -CH(CH$_2$(OH)), -CH(CH(C$_1$-C$_4$алкил)(OH)) и -CH(C(C$_1$-C$_4$ алкил)(C$_1$-C$_4$алкил)(OH)), например, -CH(C(CH$_3$)(CH$_3$)(OH)) или -CH(C(CH$_3$)(CH$_2$CH$_3$)(OH)); R^{27} выбран из C$_1$-C$_{20}$алкила, C$_2$-C$_{20}$алкенила, C$_2$-C$_{20}$алкинила, C$_1$-C$_{20}$алкокси, C$_2$-C$_{20}$алкенокси, C$_1$-C$_{20}$гидроксиалкила, C$_3$-C$_8$циклоалкила, бензо(C$_3$-C$_8$циклоалкила), бензо(C$_3$-C$_8$гетероциклоалкила), C$_4$-C$_8$циклоалкенила, (C$_5$-C$_{11}$)би- или трициклоалкила, бензо(C$_5$-C$_{11}$)би- или трициклоалкила, C$_7$-C$_{11}$трициклоалкенила, (3-8-членного) гетероциклоалкила, C$_6$-C$_{14}$арила и (5-14-членного) гетероарила, где каждый атом водорода в алкиле, алкениле, алкиниле, алкокси и алкенокси необязательно независимо заменен на галоген, и где циклоалкил, бензо(C$_3$-C$_8$циклоалкил), циклоалкенил, (3-8-членный) гетероциклоалкил, C$_6$-C$_{14}$арил и (5-14-членный) гетероарил необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до четырех, независимо выбранными из C$_1$-C$_{10}$алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C$_1$-C$_{10}$алкокси, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C$_1$-C$_{10}$гидроксиалкила, галогена, например, фтора, -OH, -CN, -NR^{33}R^{34}, -C(=O)NR^{33}R^{34}, -C(=O)R^{35}, C$_3$-C$_8$циклоалкила и (3-8-членного) гетероциклоалкила; R^{28} выбран из водорода, C$_1$-C$_6$алкила, C$_2$-C$_6$алкенила, C$_3$-C$_8$циклоалкила и C$_5$-C$_8$циклоалкенила, где R^{28} необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C$_1$-C$_4$алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C$_1$-C$_4$алкокси, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, галогена и -OH; или R^{27} и R^{28} вместе с группой A', если она присутствует, и атомом азота, к которому присоединен R^{28}, или R^{27} и R^{28} вместе с атомом азота, к которому присоединены R^{27} и R^{28}, если A' отсутствует, необязательно могут образовывать четырех-восьмичленное кольцо; R^{29} выбран из водорода, C$_1$-C$_6$алкила, C$_2$-C$_6$алкенила, C$_2$-C$_6$алкинила, C$_3$-C$_6$циклоалкила, C$_5$-

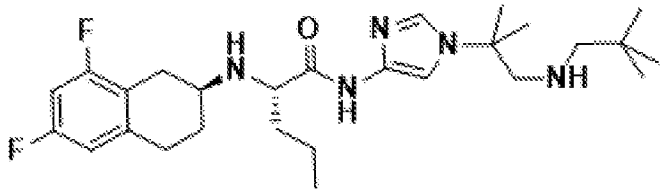
C_6циклоалкенила и (3-8-членного) гетероциклоалкила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклоалкила необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C_1-C_4 алкокси, галогена, -OH-S(C_1-C_4)алкила и (3-8-членного)гетероциклоалкила; R^{30} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или галоген; или R^{29} и R^{30} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать фрагмент, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, морфолино, пиперидино, пирролидино, тетрагидрофуранила и пергидро-2H-пирана, где фрагмент, образованный R^{29} и R^{30}, необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C_1-C_6алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, галогена, -OH, -CN и аллила; R^{31} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкилена, C_1-C_6алкокси, галогена, -CN, C_3-C_{12}циклоалкила, C_4-C_{12}циклоалкенила и C_6-C_{10}арила, (5-10-членного) гетероарила, где каждый из алкила, алкилена и алкокси в R^{31} необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из галогена и -CN, и каждый из циклоалкила, циклоалкенила и арила и гетероарила в R^{31} необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C_1-C_4алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C_1-C_4алкокси, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, галогена и -CN; R^{32} выбран из водорода, C_1-C_{20}алкила, C_1-C_{20}алкокси, C_1-C_{20}гидроксиалкила, C_3-C_{12}циклоалкила, C_4-C_{12}циклоалкенила, (C_5-C_{20})би- или трициклоалкила, (C_7-C_{20})би- или трициклоалкенила, (3-12-членного) гетероциклоалкила, (7-20-членного)гетероби- или гетеротрициклоалкила, C_6-C_{14}арила и (5-15-членного) гетероарила, где R^{32} необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до четырех, независимо выбранными из C_1-C_{20}алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C_1-C_{20}алкокси, -OH, -CN, -NO_2, -$NR^{33}R^{34}$, -C(=O)$NR^{33}R^{34}$, -C(=O)R^{35}, -C(=O)OR^{35}, -$S(O)_nNR^{33}R^{34}$, -$S(O)_nR^{35}$, C_3-C_{12}циклоалкила, (4-12-членного) гетероциклоалкила, необязательно замещенного группами OH или галогена в количестве от одной до трех, (4-12-членного)гетероциклоалкокси, C_6-C_{14}арила, (5-15-членного)гетероарила, C_6-C_{12}арилокси и (5-12 членного)гетероарилокси; или R^{33} и R^{34} вместе с атомами углерода и азота, к которым они соответственно присоединены, необязательно могут образовывать (5-8-членное) гетероциклоалкильное кольцо, (5-8-членное) гетероциклоалкенильное кольцо или (6-10-членное) гетероарильное кольцо, где каждое из гетероциклоалкильного, гетероциклоалкенильного и гетероарильного кольца необязательно независимо замещено заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, C_1-C_6гидроксиалкила, -OH, -$(CH_2)_{ноль\text{-}10}NR^{33}R^{34}$, -$(CH_2)_{ноль\text{-}10}$C(=O)$NR^{33}R^{34}$, -

$S(O)_2NR^{33}R^{34}$ и C_3-C_{12}циклоалкила; каждый из R^{33} и R^{34} независимо выбран из водорода, C_1-C_{10}алкила, где каждый атом водорода в C_1-C_{10}алкиле необязательно независимо заменен на атом галогена, например, на атом фтора, C_2-C_{10}алкенила, C_2-C_{10}алкинила, C_1-C_6алкокси, где каждый атом водорода в C_1-C_6алкокси необязательно независимо заменен на атом галогена, C_2-C_6алкенокси, C_2-C_6алкинокси, -C(=O)R11, -$S(O)_n$R11, C_3-C_8циклоалкила, C_4-C_8циклоалкенила, (C_5-C_{11})би- или трициклоалкила, (C_7-C_{11})би- или трициклоалкенила, (3-8-членного) гетероциклоалкила, C_6-C_{14}арила и (5-14-членного) гетероарила, где каждый из алкила и алкокси необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из галогена и -OH, и где каждый из циклоалкила, циклоалкенила, би- или трициклоалкила, би- или трициклоалкенила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из галогена, -OH, C_1-C_6алкила, необязательно независимо замещенного атомами галогена в количестве от одного до шести, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенокси, C_2-C_6алкинокси и C_1-C_6гидроксиалкила; или $NR^{33}R^{34}$ может образовывать (4-7-членный) гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и где гетероциклоалкил необязательно содержит двойные связи в количестве от одной до трех, и где гетероциклоалкил необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из C_1-C_6алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до шести, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенокси, C_2-C_6алкинокси, C_1-C_6гидроксиалкила, C_2-C_6гидроксиалкенила, C_2-C_6гидроксиалкинила, галогена, -OH, -CN, -NO_2, -$C(=O)R^{35}$, -$C(=O)OR^{35}$, -$S(O)_nR^{35}$ и -$S(O)_nNR^{33}R^{34}$; R^{35} выбран из водорода, C_1-C_8алкила, C_3-C_8циклоалкила, C_4-C_8циклоалкенила, (C_5-C_{11})би- или трициклоалкила, -(C_7-C_{11})би- или трициклоалкенила, (3-8-членного) гетероциклоалкила, C_6-C_{10}арила и (5-14 членного) гетероарила, где алкил в R^{35} необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из -OH, -CN и C_3-C_8циклоалкила, и где каждый атом водорода в алкиле необязательно независимо заменен на атом галогена, например, на атом фтора, и где каждый из циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила в R^{35} необязательно независимо замещен заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из галогена, C_1-C_8алкила, необязательно замещенного атомами галогена в количестве от одного до трех, -OH, -CN и C_3-C_8циклоалкила; n в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из нуля, 1, 2 и 3; и фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 7795447. В одном варианте осуществления GSI представляет собой PF-3084014, т. е. нирогацестат или (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-

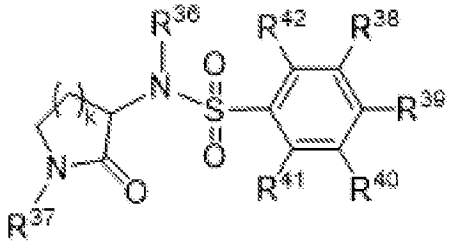
имидазол-4-ил)пентанамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где k равняется 1, 2 или 3; R^{36} представляет собой арил C_1-C_8алкил, арил C_2-C_6алкенил или арилалкинил, где арильная группа замещена в 0-5 случаях C_1-C_6алкилом, C_1-C_6алкокси, галогеном, галогеналкилом, галогеналкокси, гетероарилом, гетероарил(C_1-C_6)алкокси, арилалкокси, арилокси, C_1-C_6 алкоксикарбонилом, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2O-$, $-C(O)NR^{43}R^{44}$, $-NHR'$, $-NR'R''$, $-N(R^{16})C(O)R^{17}$, гетероциклоалкилом, фенилом, арилом C_1-C_6алканоилом, фенилалкокси, фенилокси, CN, $-SO_2$-арилом, $-S(O)_nR^{25}$, -(C_1-C_4 алкил)-$S(O)_xR^{25}$, -(C_1-C_4алкил)-SO_2-арилом, OH, C_1-C_6тиоалкокси, C_2-C_6алкенилом, $-OSO_2$-арилом или CO_2H, где каждый гетероарил независимо замещен в 0-3 случаях C_1-C_6алкилом, гетероарил замещен в 0-2 случаях галогеном, алкилом, алкокси, галогеналкилом, галогеналкокси, алкоксиалкилом или CN, C_1-C_6алкокси, C_1-C_4алкокси, C_1-C_4алкилом, C_3-C_6циклоалкилом, галогеном, или фенил замещен в 0-5 случаях галогеном, OH, C_1-C_6алкилом, C_1-C_4алкокси, CF_3, OCF_3, CN или C_1-C_6тиоалкокси,

где каждый гетероциклоалкил и арил независимо замещены в 0-2 случаях галогеном, алкилом, алкокси, галогеналкилом, галогеналкокси, алкоксиалкилом или CN, C_1-C_6алкилом, C_1-C_6алкокси, C_1-C_4алкокси, C_1-C_4алкилом, C_3-C_6циклоалкилом, галогеном, или фенил замещен в 0-5 случаях галогеном, OH, C_1-C_6алкилом, C_1-C_4алкокси, CF_3, OCF_3, CN или C_1-C_6тиоалкокси; R^{16} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^{17} представляет собой C_1-C_6алкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкокси, OH, арилокси, гетероарилокси, арил(C_1-C_6)алкокси, $-NR^{18}R^{19}$, циклоалкил или арилалкил, где циклические части каждого независимо замещены в 0-5 случаях алкилом, алкокси, галогеном, галогеналкилом, галогеналкокси, CN, NH_2, NH(алкил), N(алкил)(алкил), CO_2H или C_1-C_6алкоксикарбонилом; R^{18} и R^{19} независимо представляют собой водород, C_1-C_6алкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил или арил(C_1-C_6)алкил, где циклические части каждого замещены в 0-3 случаях алкилом, алкокси, галогеном, гидроксилом, CF_3

или OCF_3; каждый R' независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, арил, арил(C_1-C_4)алкил, C_1-C_6алканоил, C_3-C_8циклоалкил, арил(C_1-C_6)алканоил, гетероциклоалкил, гетероарил(C_1-C_4)алкил, -SO_2-алкил, -SO_2-арил, -SO_2-гетероарил, гетероциклоалкил(C_1-C_6)алканоил или гетероарил(C_1-C_6)алканоил, где алкильная часть алкильной и алканоильной групп необязательно замещена галогеном или C_1-C_6алкокси, а арильная и гетероарильная группы необязательно замещены алкилом, алкокси, галогеном, галогеналкилом, галогеналкокси; каждый R'' независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил, где алкильная группа необязательно замещена галогеном;

R^{36} представляет собой C_3-C_7циклоалкил(C_1-C_6алкил), где циклическая часть замещена в 0-5 случаях галогеном, C_1-C_6алкилом, OH, алкоксикарбонилом или C_1-C_6алкокси; или R^{36} представляет собой C_1-C_{14}алкил, C_2-C_{16}алкенил или C_2-C_8алкинил, каждый из которых замещен в 0-5 случаях OH, галогеном, C_1-C_6алкокси, арилом, арилалкокси, арилокси, гетероарилом, гетероциклоалкилом, арил(C_1-C_6)алкилом, -CO_2(C_1-C_6алкил), -NR'R'', C_1-C_6тиоалкокси, -$NHS(O)_xR^{25}$, -$N(C_1$-C_6алкил)-$S(O)_nR^{25}$, -$S(O)_xR^{25}$, -$C(O)NR^{43}R^{44}$, -$N(R^{16})C(O)NR^{16}R^{17}$ или -$N(R_{16})C(O)R^{17}$; где указанные выше арильные группы замещены в 0-3 случаях OH, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкилом или галогеном; R^{43} и R^{44} независимо представляют собой водород, C_1-C_6алкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалканоил, алкенил, циклоалкил, алкинил, циклоалкенил, пиридил, имидазолил, тиазолил, оксазолил или индолил, где каждый алкил в 0-3 случаях замещен NH_2, NH(C_1-C_6алкил), N(C_1-C_6алкил)(C_1-C_6алкил), OH, C_1-C_6тиоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, CN, галогеном или алкокси, необязательно замещенным OH или фенилом, где арильная, гетероарильная и гетероциклоалкильная группы замещены в 0-3 случаях C_1-C_4алкилом, C_1-C_4алкокси, CF_3, OCF_3, OH, галогеном, тиоалкокси, фенилом или гетероарилом; или R^{43}, R^{44} и азот, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от 3 до 7 членов кольца, где циклические части R^{43} и R^{44} или гетероциклическое кольцо, образованное из R^{43}, R^{44} и азота, к которому они присоединены, замещены в 0-3 случаях алкилом, алкокси, галогеном, OH, тиоалкокси, NH_2, NH(C_1-C_6алкил), N(C_1-C_6 алкил)(C_1-C_6алкил), CF_3, OCF_3, фенилом, необязательно замещенным галогеном, -(C_1-C_4алкил)-N(H или C_1-C_4алкил)фенилом, C_1-C_4гидроксиалкилом, арилалкокси, арилалкилом, арилалканоилом, $C(O)NH_2$, C(O)NH(C_1-C_6алкил), C(O)N(C_1-C_6алкил)(C_1-C_6алкил), гетероциклоалкилалкилом, C_1-C_6алкоксикарбонилом, C_2-C_6алканоилом, гетероарилом или -SO_2(C_1-C_6алкил); x равняется 0, 1 или 2; R^{25} представляет собой $_1$-C_6алкил, OH, $NR^{26}R^{27}$; R^{26} и R^{27} независимо представляют собой водород, C_1-C_6алкил, фенил(C_1-C_4алкил), арил или гетероарил; или R^{26}, R^{27} и азот, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо;

R^{36} представляет собой гетероарил(C_1-C_6)алкил, где циклическая часть замещена в 0-5 случаях галогеном, C_1-C_6алкилом, C_1-C_6алкокси, C_1-C_4галогеналкилом, C_1-C_4галогеналкокси, арилом, арилалкилом, арилокси, гетероарилом, -SO_2-арилом, -$S(O)_xR_{25}$, (C_1-C_4алкил)-$S(O)_xR_{25}$, CN, C_1-C_6тиоалкокси, C_1-C_6алкоксикарбонилом, -NR'R'', -

C(O)NR'R", гетероциклоалкилом, где вышеуказанные арильные группы замещены в 0-4 случаях галогеном, C_1-C_6алкилом, C_1-C_6алкокси, C_1-C_4галогеналкилом, C_1-C_4галогеналкокси или CN; где указанные выше гетероарильные и гетероциклоалкильные группы замещены в 0-3 случаях галогеном, CF_3, (C_1-C_4)алкилом, C_1-C_6тиоалкокси, OH, C_1-C_4гидроксиалкилом или C_1-C_4алкокси; или

R^{36} представляет собой гетероциклоалкил(C_1-C_6алкил), где циклическая часть замещена в 0-3 случаях галогеном, C_1-C_6алкилом, C_1-C_6алкокси, C_1-C_4галогеналкилом, C_1-C_4галогеналкокси, арилом, арилалкилом, арилокси, гетероарилом, -SO_2-арилом, -$S(O)_xR^{25}$, (C_1-C_4алкил)-$S(O)_xR^{25}$, CN, C_1-C_6тиоалкокси, C_1-C_6алкоксикарбонилом, -NR'R", -C(O)NR'R", гетероциклоалкилом;

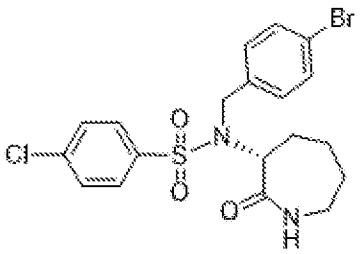
R^{37} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или фенил(C_1-C_4)алкил; R^{38} представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкил, CN; R^{39} представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, необязательно замещенный -CO_2-(C_1-C_6алкил), C_1-C_6алкокси, C_1-C_6галогеналкилом, C_1-C_6галогеналкокси, CN, арилокси, изоцианато, -SO_2(C_1-C_6алкил), -NHR', -NR'R", C_1-C_6алканоилом, гетероарилом, арилом; или

R^{38} и R^{39} и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют гетероциклоалкильное кольцо, которое замещено в 0-3 случаях C_1-C_4алкилом, C_1-C_4алкокси, галогеном или C_1-C_4алканоилом, где алканоильная группа замещена 0-3 атомами галогена; R^{40} представляет собой водород, -SO_2NR'R", галоген; или R^{39} и R^{40} и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют бензокольцо; или R^{39} и R^{40} и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 1-окса-2,3-диазациклопентильное кольцо;

R^{40} и R^{41} независимо представляют собой водород или F; или R^{40}, R^{41} и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 1,2,5-оксадиазолильное кольцо; или R^{40}, R^{41} и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют нафтильное кольцо.

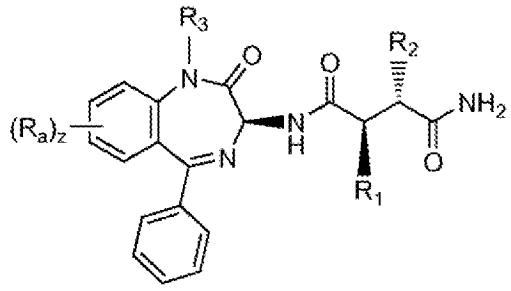
В некоторых вариантах осуществления R^{36} представляет собой бромбензил. В некоторых вариантах осуществления R^{37} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления k равняется 2. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{38}, R^{40}, R^{41} и R^{42} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{39} представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 7939657. В одном варианте осуществления GSI представляет собой ELN-318463, т. е. HY-50882 или (R)-N-(4-бромбензил)-4-хлор-N-(2-оксоазепан-3-ил)бензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (VIII):

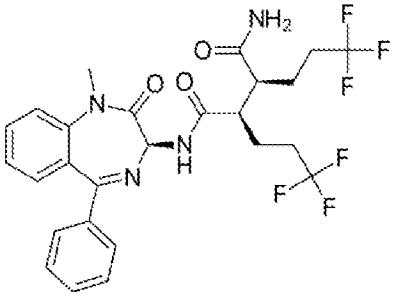


(I) (VIII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R_1 представляет собой $-CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2CF_3$; R_2 представляет собой $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2CH_2CF_3$; R_3 представляет собой водород или $-CH_3$; каждый R_a независимо представляет собой F, Cl, -CN, $-OCH_3$ и/или $-NHCH_2CH_2OCH_3$; и z равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой $-CH_2CH_2CF_3CH_2CH_2CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $-CH_2CH_2CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления z равняется 0.

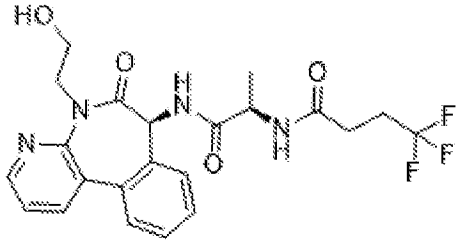
В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 8629136. В одном варианте осуществления GSI представляет собой BMS-906024, т. е. (2R,3S)-N-[(3S)-1-метил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-3-ил]-2,3-бис(3,3,3-трифторпропил)сукцинамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления GSI представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

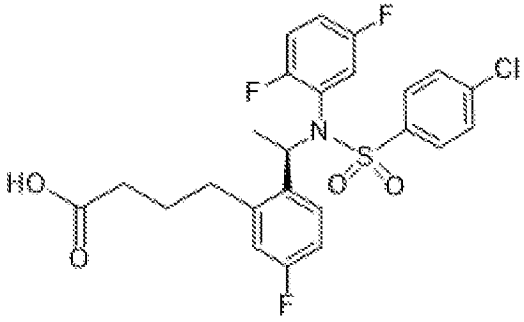
В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 8629136. В одном варианте осуществления GSI представляет собой LY3039478, т. е. кренигацестат или 4,4,4-трифтор-N-((R)-1-(((S)-5-(2-гидроксиэтил)-6-оксо-6,7-дигидро-5H-бензо[d]пиридо[2,3-b]азепин-7-ил)амино)-1-оксопропан-2-

ил)бутанамид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой:



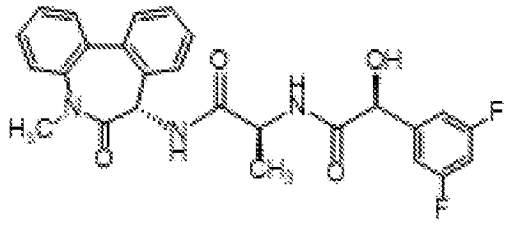
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой BMS-299897, т. е. 2-[(1R)-1-[[(4-хлорфенил)сульфонил](2,5-дифторфенил)амино]этил-5-фторбензолбутановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой



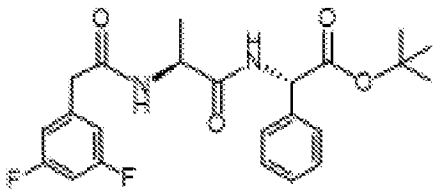
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой LY-411575, т. е. LSN-411575, (S)-2-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-2-гидроксиацетамидо)-N-((S)-5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-дибензо[b, d]азепин-7-ил)пропанамид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой



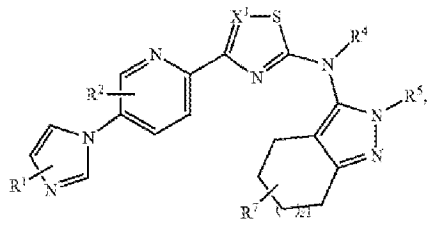
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой DAPT, т. е. N-[(3,5-дифторфенил)ацетил]-L-аланил-2-фенил]глицин-1,1-диметилэтиловый эфир или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой

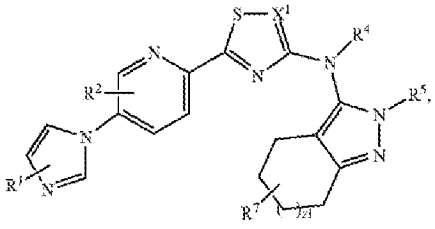


или его фармацевтически приемлемую соль.

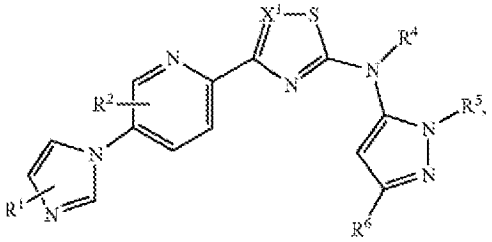
В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение следующих формул:



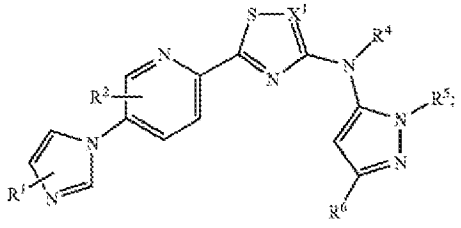
(VIII-a),



(VIII-b),



(VIII-c),

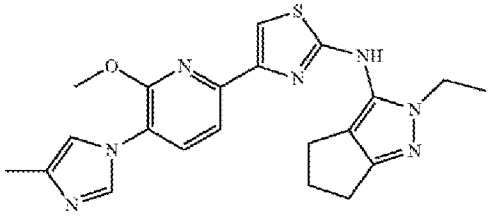
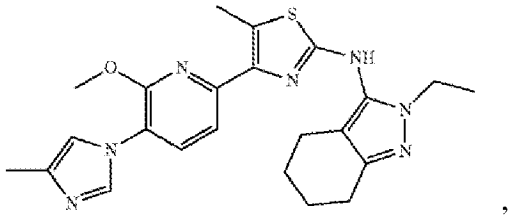
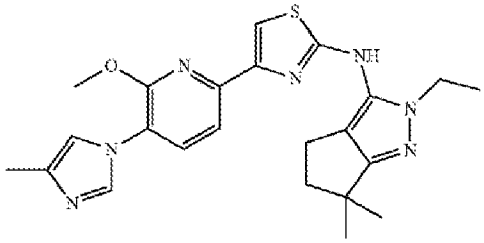
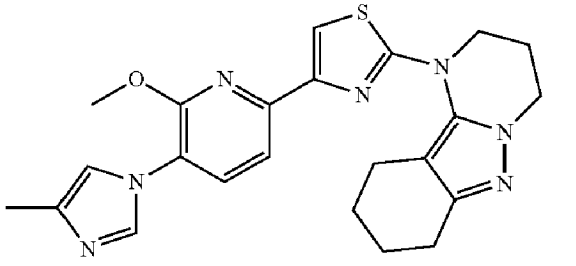
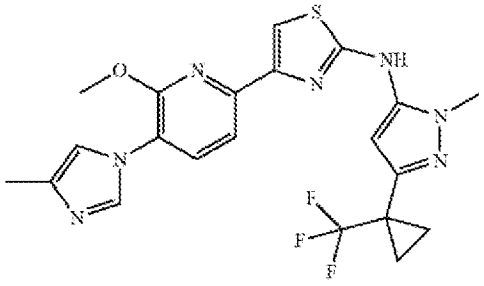
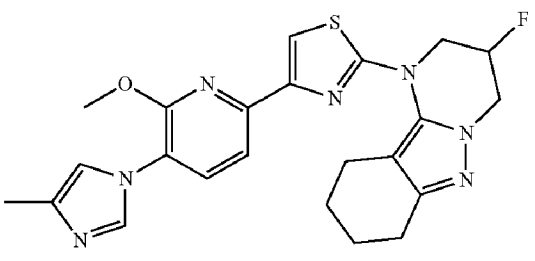


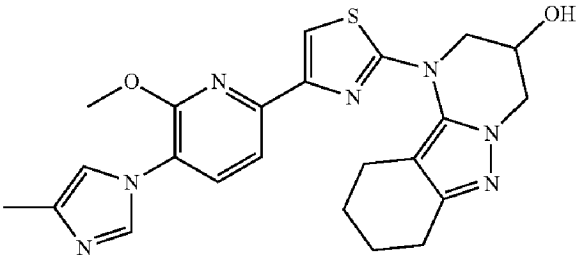
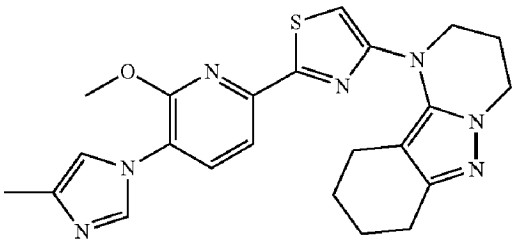
(VIII-d)

где z1 равняется 0, 1 или 2; X^1 представляет собой $C(R^3)$ или N; R^1 представляет собой водород, галоген, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, -CN, -CHO, $-OR^{1A}$, $-NR^{1A}R^{1B}$, $-COOR^{1A}$, $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$, $-NO_2$, $-SR^{1A}$, $-S(O)_{n1}OR^{1A}$, $-S(O)_{n1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $-NHC(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^2 представляет собой водород, галоген, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, -CN, -CHO, $-OR^{2A}$, $-NR^{2A}R^{2B}$, $-COOR^{2A}$, $-C(O)NR^{2A}R^{2B}$, $-NO_2$, $-SR^{2A}$, $-S(O)_{n2}R^{2A}$, $-S(O)_{n2}OR^{2A}$, $-S(O)_{n2}NR^{2A}R^{2B}$, $-NHNR^{2A}R^{2B}$, $-ONR^{2A}R^{2B}$, $-NHC(O)NHNR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^3 представляет собой водород, галоген, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, -CN, -CHO, $-OR^{3A}$, $-NR^{3A}R^{3B}$, $-COOR^{3A}$, $-C(O)NR^{3A}R^{3B}$, $-NO_2$, $-SR^{3A}$, $-S(O)_{n3}R^{3A}$, $-S(O)_{n3}OR^{3A}$, $-S(O)_{n3}ONR^{3A}R^{3B}$, $-NHNR^{3A}R^{3B}$, $-ONR^{3A}R^{3B}$, $-NHC(O)NHNR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^4 представляет собой водород, галоген, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, -CN, -CHO, $-OR^{4A}$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-COOR^{4A}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-NO_2$, $-SR^{4A}$, $-S(O)_{n4}R^{4A}$, $-S(O)_{n4}OR^{4A}$, $-S(O)_{n4}NR^{4A}R^{4B}$, $-NHNR^{4A}R^{4B}$, $-ONR^{4A}R^{4B}$, $-NHC(O)NHNR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или замещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^5 представляет собой водород, галоген, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, -CN, -CHO, $-OR^{5A}$, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-COOR^{5A}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-NO_2$, $-SR^{5A}$, $-S(O)_{n5}R^{5A}$, $-S(O)_{n5}OR^{5A}$, $-S(O)_{n5}NR^{5A}R^{5B}$, $-NHNR^{5A}R^{5B}$, $-ONR^{5A}R^{5B}$, $-NHC(O)NHNR^{5A}R^{5B}$, замещенный

или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил, где R^4 и R^5 необязательно соединены вместе с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; R^6 представляет собой $-CF_3$, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный циклобутил; R^7 независимо представляет собой водород, галоген, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, -CN, -CHO, $-OR^{7A}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-COOR^{7A}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-NO_2$, $-SR^{7A}$, $-S(O)_{n7}R^{7A}$, $-S(O)_{n7}OR^{7A}$, $-S(O)_{n7}NR^{7A}R^{7B}$, $-NHNR^{7A}R^{7B}$, $-ONR^{7A}R^{7B}$, $-NHC(O)NHNR^{7A}R^{7B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{7A} и R^{7B} независимо представляют собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и n1, n2, n3, n4, n5 и n7 независимо равняются 1 или 2.

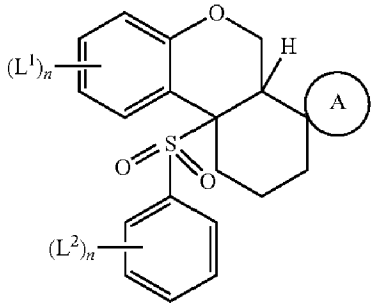
В некоторых вариантах осуществления GSI формул (VIII-a), (VIII-b), (VIII-c) или (VIII-d) описан в международной публикации патента № WO 2014/165263 (например, в вариантах осуществления P1-P12). В некоторых вариантах осуществления GSI формул (VIII-a), (VIII-b), (VIII-c) или (VIII-d) выбран из:


,

,

,

,

,

,

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (IX):

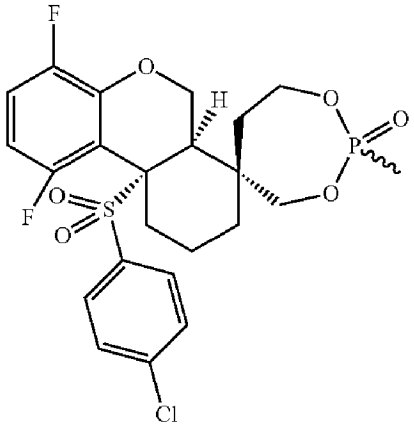
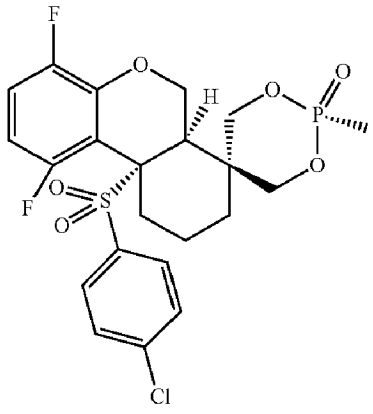


(XIV)

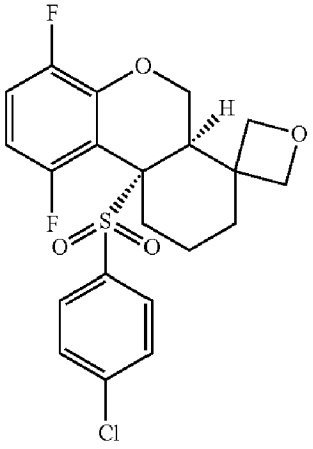
или его фармацевтически приемлемую соль, где A представляет собой 4-7-членное спироциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O, S, $S(O)_2$, $P(O)R^1$ и $N\text{-}S(O)_2\text{-}R^1$, где спироциклическое кольцо необязательно замещено заместителями в количестве от 1 до 3, выбранными из группы, состоящей из C1-3алкила и =O; R^1 представляет собой C1-6алкил, необязательно замещенный галогеном; каждый L^1 независимо выбран из группы, состоящей из 1) C1-3алкила, необязательно замещенного галогеном, и 2) галогена; каждый L^2 независимо выбран из группы, состоящей из 1) C1-3алкила, необязательно замещенного галогеном, и 2) галогена; и

n равняется 0-3.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в публикации патента США № US-2015-307533 (например, в таблице на страницах 13-16). В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (IX) выбран из:

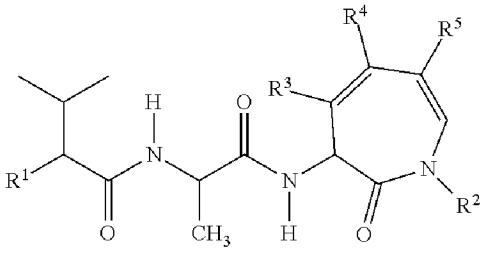
и



или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (X):

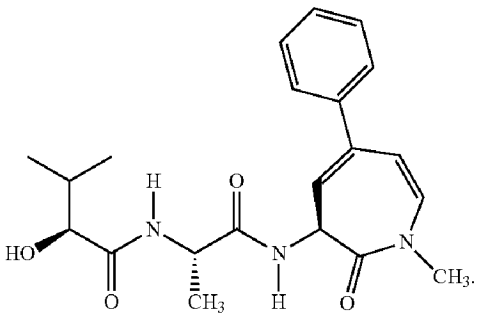
I



(X),

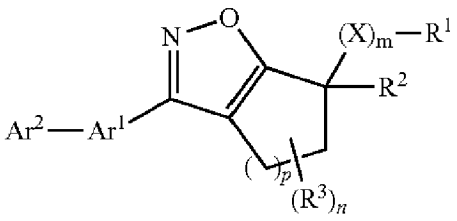
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой гидрокси или фтор; R^2 представляет собой C_1-C_4алкил; R^3 представляет собой водород или фенил; R^4 представляет собой водород, фенил или C_1-C_4алкил; R^5 представляет собой водород или фенил; при условии, что один из R^3, R^4 и R^5 не представляет собой водород, а два других представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение из патента США № 8188069. В одном варианте осуществления GSI представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (XI):

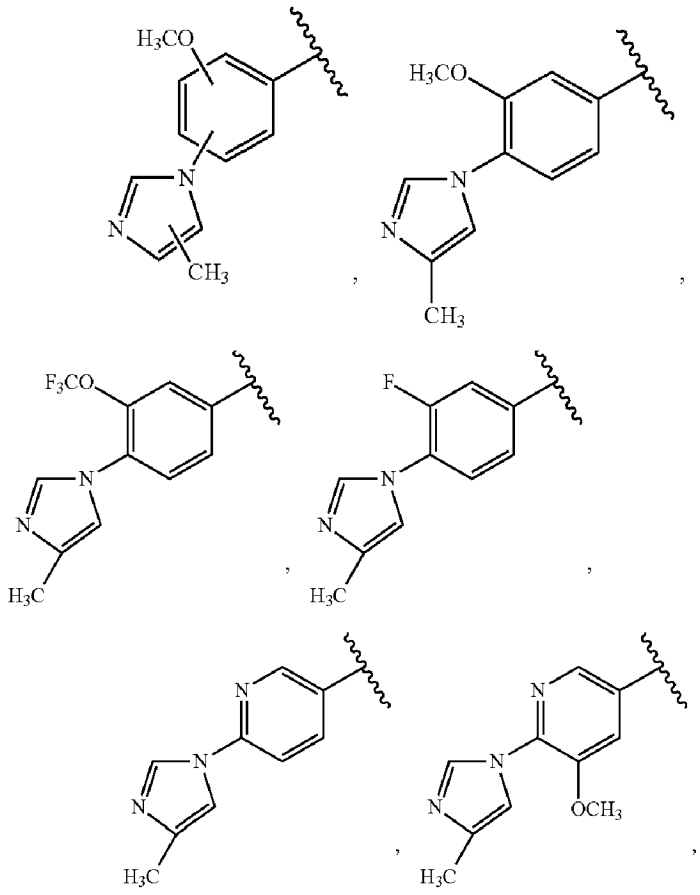


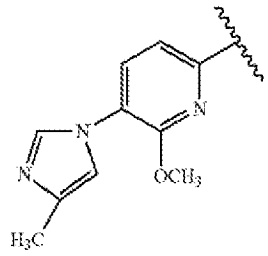
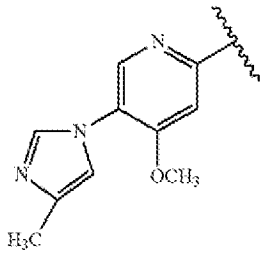
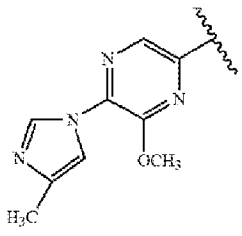
(XI)

или его фармацевтически приемлемую соль, где: R^1 представляет собой 1) водород, 2) (C1-C6)алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами или фенилом, где фенил необязательно замещен 1-3 галогенами, 3) фенил, необязательно замещенный 1-3 (C1-C6)алкилами или 1-5 галогенами, или 4) (C4-C6)циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 (C1-C6)алкилами или 1-5 галогенами; R^2 представляет собой 1) водород, 2) (C1-C6)алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами или фенилом, где фенил необязательно замещен 1-3 галогенами, или 3) фенил, необязательно замещенный 1-3 галогенами; R^3 представляет собой (C1-C6)алкил, -OH или галоген;

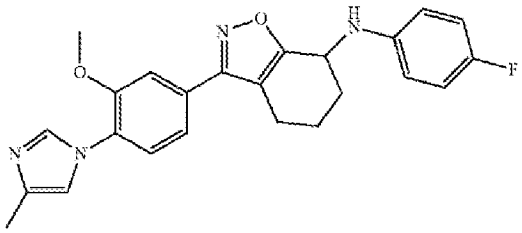
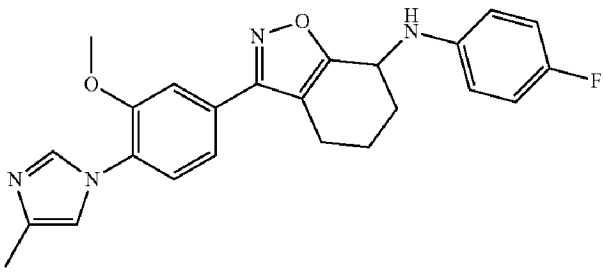
X представляет собой $-NR^4-$, -O-, -S- или $-SO_2-$; R^4 представляет собой водород или (C1-C3)алкил;

p равняется 1-3; m равняется 0 или 1; n равняется 0-3; и Ar^2-Ar^1 выбран из группы, состоящей из:



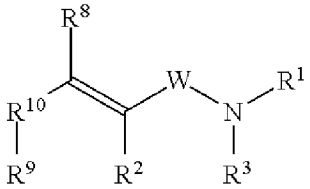


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 9096582 (например, в таблице на страницах 13-17). В некоторых вариантах осуществления GSI выбран из:


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (XII):

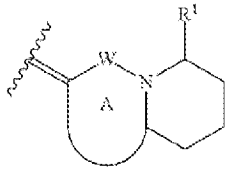
(I)



(XII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где или его фармацевтически приемлемые соли, где: R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{10} и W выбраны независимо; W выбран из группы, состоящей из; -S(O)- и -$S(O)_2$-; R^1 выбран из группы, состоящей из H, алкил-, алкенил-, алкинил-, арил-, арилалкил, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил, циклоалкилалкил-, конденсированного бензоциклоалкила (т. е. бензоконденсированного циклоалкила), конденсированного бензогетероциклоалкила (т. е. бензоконденсированного гетероциклоалкила), конденсированного гетероарилциклоалкила (т. е. гетероарилконденсированного циклоалкила), конденсированного гетероарилгетероциклоалкила (т. е. гетероарилконденсированного гетероциклоалкила), гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленила -и гетероциклиалкил-; где каждая из групп алкил-, алкенил- и алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-,

циклоалкенил-, циклоалкилалкил-, конденсированного бензоциклоалкила, конденсированного бензогетероциклоалкила, конденсированного гетероарилциклоалкила, конденсированного гетероарилгетероциклоалкила, гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил- и гетероциклилкил-R^1 необязательно замещена 1-5 независимо выбранными группами R^{21}; каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, алкил-, алкенил-, алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил-, циклоалкилалкил-, гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил- и гетероциклилалкил-; где каждая из групп алкил-, алкенил- и алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил-, циклоалкилалкил-, циклоалкенил-, гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил- и гетероциклилалкил-R^1 необязательно замещена 1-5 независимо выбранными группами R^{21}; или R^2 и R^3, взятые вместе, с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из: (a) 5-6-членного гетероциклоалкильного кольца, причем гетероциклоалкильное кольцо необязательно содержит, в дополнение к W и в дополнение к N, смежному с W, по меньшей мере еще один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из: -O-, -S(O)-, $-S(O)_2$ и -C(O)-, и (b) 5-6-членного гетероциклоалкенильного кольца, причем гетероциклоалкенильное кольцо необязательно содержит, в дополнение к W и в дополнение к N, смежному с W, по меньшей мере еще один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из: -O-, -S(O)-, $-S(O)_2$ и -C(O)-; где кольцо необязательно замещено 1-5 независимо выбранными группами R^{21}; или R^2 и R^3, взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, и R^1 и R^3, взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют фрагмент, представляющий собой конденсированное кольцо:

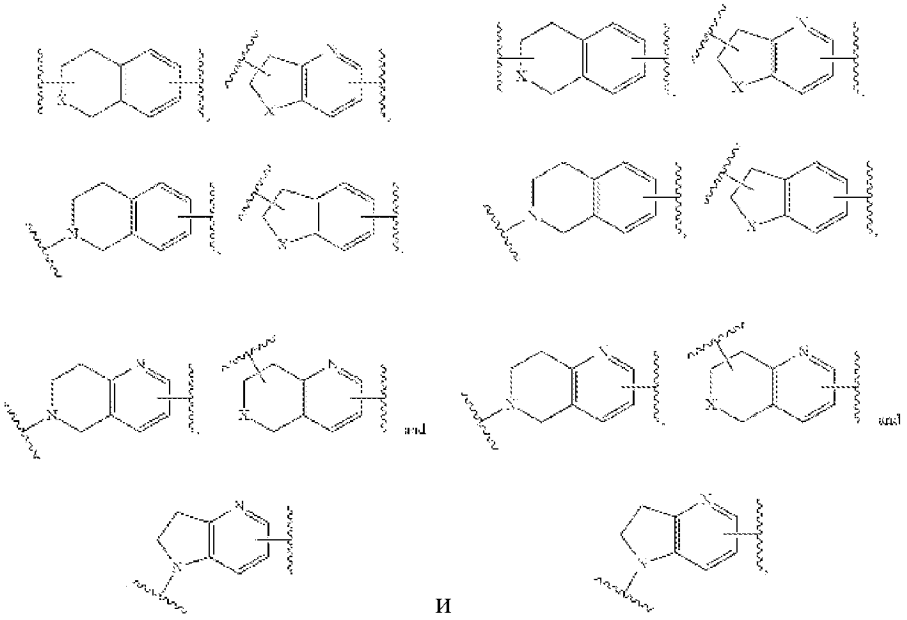


, где кольцо A выбрано из группы, состоящей из:

(a) 5-6-членного гетероциклоалкильного кольца, причем гетероциклоалкильное кольцо необязательно содержит, в дополнение к W и в дополнение к N, смежному с W, по меньшей мере еще один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из: -O-, $-NR^{14}$-, -S(O)-, $-S(O)_2$ и -C(O)-, и (b) 5-6-членного гетероциклоалкенильного кольца, причем гетероциклоалкенильное кольцо необязательно содержит, в дополнение к W и в дополнение к N, смежному с W, по меньшей мере еще один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из: -O-, $-NR^{14}$-, -S(O)-, $-S(O)_2$ и -C(O)-, и где фрагмент, представляющий собой конденсированное кольцо, необязательно замещен 1-5 независимо выбранными группами R^{21}; или R^1 и R^3, взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют конденсированное бензогетероциклоалкильное кольцо, и где конденсированное кольцо необязательно замещено 1-5 независимо выбранными группами R^{21}, R^8 выбран из группы, состоящей из H, алкил-, алкенил-, алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил-, циклоалкилалкил-, гетероарил-,

гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил- и гетероциклилалкил-; где каждый из R^8алкил-, алкенил- и алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил-, циклоалкилалкил-, гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил- и гетероциклилалкил- замещен 1-3 независимо выбранными группами R^{21}; R^9 выбран из группы, состоящей из: алкил-, алкенил-, алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил, циклоалкилалкил, гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил- и гетероциклилалкил-, где каждый из R^9алкил-, алкенил- и алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил-, циклоалкилалкил-, гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил-, гетероциклилалкил- и гетероциклилалкил- необязательно замещен 1-3 независимо выбранными группами R^{21};

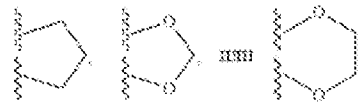
R^{10} выбран из группы, состоящей из связи, алкил-, алкенил-, алкинил-, арил-, арилалкил-, алкиларил-, циклоалкил-, циклоалкенил, циклоалкилалкил, гетероарил-, гетероарилалкил-, гетероциклил-, гетероцикленил, гетероциклиалкил-, гетероциклиалкенил-,



и

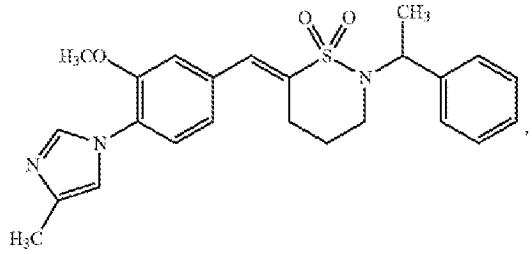
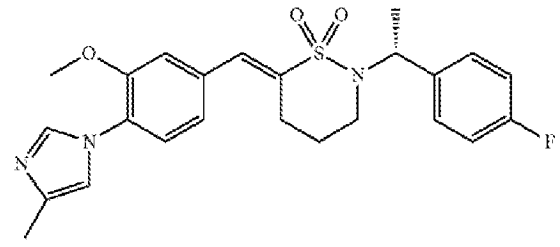
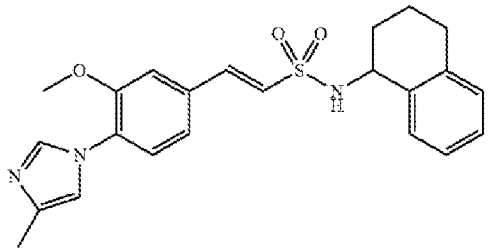
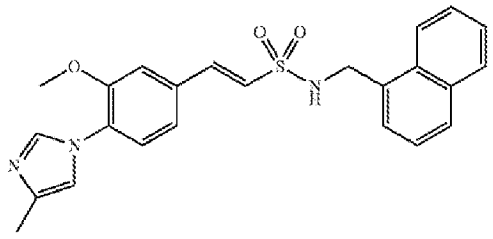
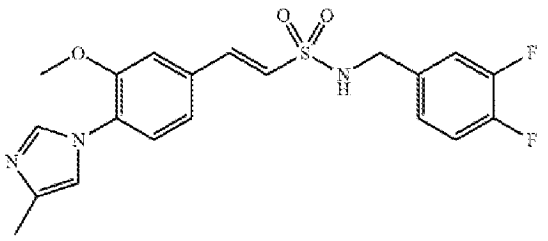
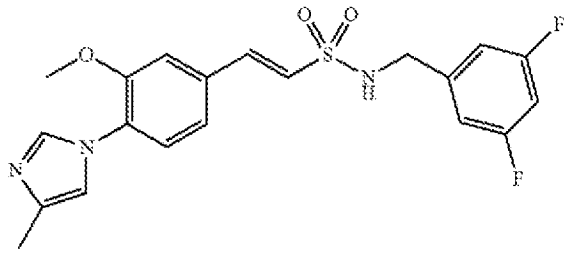
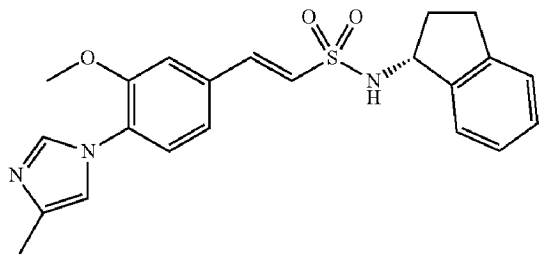
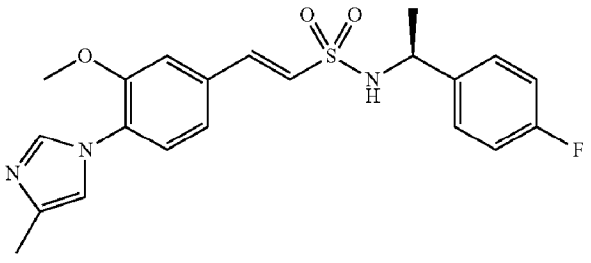
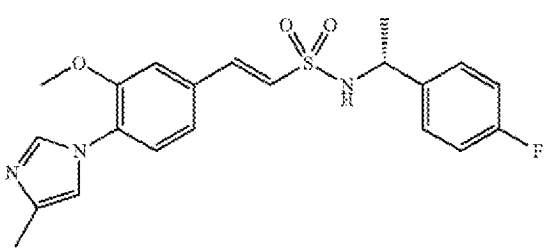
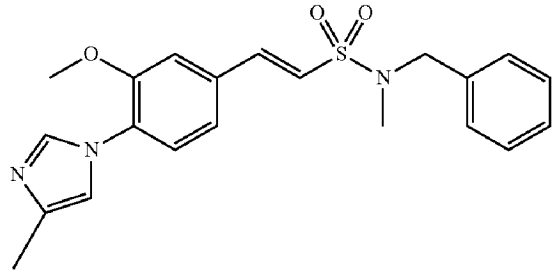
где X выбран из группы, состоящей из: O, -N(R^{14})- или -S-; и

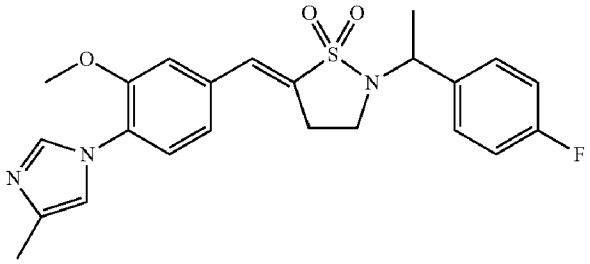
где каждый из фрагментов, представляющих собой R^{10}, необязательно замещен 1-3 независимо выбранными группами R^{21}; R^{14} выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкенила, гетероциклила, гетероцикленила, гетероциклилалкила, гетероциклилалкенила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -ON, -C(O)R^{15}, -C(O)OR^{15}, -C(O)N(R^{15})(R^{16}), -S(O)N(R^{15})(R^{16}), -$S(O)_2$N(R^{15})(R^{16}), -C(=NOR^{15})R^{16} и -P(O)(OR^{15})(OR^{16}); R^{15}, R^{16} и R^{17} независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, арилциклоалкила, арилгетероциклила, (R^{18})n-алкила, (R^{18})n-циклоалкила, (R^{18})n-циклоалкилалкила, (R^{18})n-гетероциклила, (R^{18})n-

гетероциклилалкила, (R^{18})n-арила, (R^{18})n-арилалкила, (R^{18})n-гетероарила и (R^{18})n-гетероарилалкила; каждый R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, $-NO_2$, галогена, гетероарила, HO-алкиоксиалкила, $-CF_3$, -CN, алкил-CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-C(O)N(алкил)$_2$, -C(O)N(алкил)(арил), -C(O)N(алкил)(гетероарил), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(алкил), -S(O)N(алкил)(алкил), -S(O)NH(арил), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2$NH(гетероциклил), $-S(O)_2$N(алкил)$_2$, $-S(O)_2$N(алкил)(арил), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-гетероциклила, -O-циклоалкилалкила, -O-гетероциклилалкила, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, -N(алкил)$_2$, -N(арилалкил)$_2$, -N(арилалкил)-(гетероарилалкил), $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(алкил), -NHC(O)N(алкил)(алкил), -N(алкил)C(O)NH(алкил), -N(алкил)C(O)N(алкил)(алкил), $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2$NH(алкил), $-NHS(O)_2$N(алкил)(алкил), -N(алкил)$S(O)_2$NH(алкил) и -N(алкил)$S(O)_2$N(алкил)(алкил); или два фрагмента, представляющих собой R^{18}, на смежных атомах углерода могут быть связаны вместе с образованием  ; R^{19} выбран из группы, состоящей из: алкила, циклоалкила, арила, арилалкила и гетероарилалкила; R^{20} выбран из группы, состоящей из: алкила, циклоалкила, арила, замещенного галогеном арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила; каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из: алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, галогена, -ON, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{16})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{16})(R^{16})$, $-C(=NOR^{16})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -алкил-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-OH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $=NOR^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ и $-S(O)_2R^{15}$; где каждая из групп R^{21}алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и гетероарилалкила необязательно замещена 1-5 независимо выбранными группами R^{22}; и каждая группа R^{22} независимо выбрана из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, галогена, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -алкил-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, -

$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -алкил-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$; $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $=NOR^{15}$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ и $-S(O)_2R^{15}$.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в публикации патента США № US-2011-0257163 (например, в абзацах). В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (XII) представляет собой фармацевтически приемлемый сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (XII) выбран из:

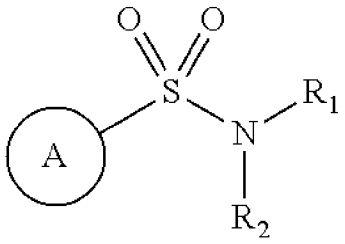

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (XIII):

Formula I



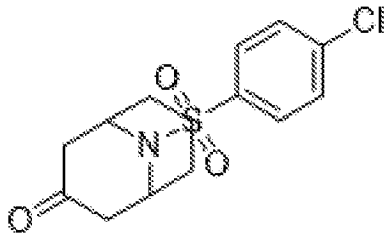
(XIII)

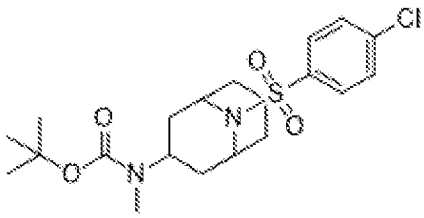
или его фармацевтически приемлемую соль, где кольцо A представляет собой арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, где каждое кольцо необязательно замещено в замещаемом положении галогеном, C_1-C_6алкилом, C_2-C_6алкенилом, C_2-C_6алкинилом, C_1-C_6алкокси, галогеналкилом, галогеналкокси, гидроксилом, гидроксиалкилом, CN, фенокси, -$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6алкил), -$NR_{10}R_{11}$, C_1-C_6алканоилом, C_0-C_3алкил-CO_2R', гетероарилом, гетероциклоалкилом, арилом, аралкилом или -$SO_2NR_{10}R_{11}$; R_1 и R_2 объединены с образованием кольцевой системы [3.3.1] или [3.2.1], где 0 или 1 атом углерода в кольцевой системе необязательно заменен группой -O-, -$S(O)_x$- или -NR_{15}-; и где кольцевая система [3.3.1] или [3.2.1] необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 группами, которые независимо представляют собой оксо, галоген, C_1-C_6алкил, -O(C_1-C_2алкил)O-, -S(C_1-C_2алкил)S-, C_2-C_6алкенил, C_1-C_6галогеналкил, C_2-C_6алкинил, гидрокси, гидроксиалкил, C_1-C_6алкокси, галогеналкокси, -$C(O)OR_{13}$, -(C_1-C_4 алкил)-$C(O)OR_{16}$, -$CONR_{10}R_{11}$, -$OC(O)NR_{10}R_{11}$, -NR'C(O)OR" -NR'$S(O)_2$R", -$OS(O)_2$R', -NR'COR", CN, =N-NR_{12} или =N-O-R_{13}; где x равняется 0, 1 или 2; R_{10} и R_{11} в каждом случае независимо представляют собой водород или C_1-C_6алкил, где алкил необязательно замещен арилом, где арил необязательно замещен 1-5 группами, которые независимо представляют собой галоген, гидроксил, алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, CN или NO_2; или

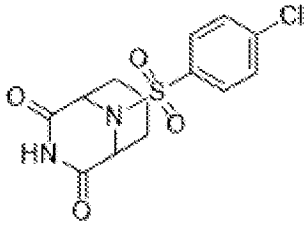
R_{10} и R_{11} вместе могут образовывать 3-8-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, такой как N, O или S; R_{12} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или -SO_2-арил, где арил необязательно замещен 1-5 группами, которые независимо представляют собой галоген, гидроксил, алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, CN или NO_2; R_{13} представляет собой водород или C_1-C_6алкил, необязательно замещенный арилом, гидроксилом или галогеном, где арил необязательно замещен 1-5 группами, которые независимо представляют собой галоген, гидроксил, алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, CN или NO_2;

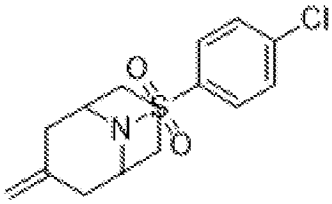
R_{15} представляет собой водород, арил, гетероарил, $-SO_2R'$, -C(O)R', -C(O)OR', или C_1-C_6алкил, необязательно замещенный арилом, гидроксилом или галогеном, где арильные группы необязательно замещены 1-5 группами, которые независимо представляют собой галоген, гидроксил, алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, CN или NO_2; и R' и R" независимо представляют собой водород, C_1-C_6алкил, галогеналкил, C_2-C_6алкенил или фенил, необязательно замещенный 1-5 группами, которые независимо представляют собой галоген, C_1-C_6алкил, -C(O)OR', C_1-C_6алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксил, CN, фенокси, $-SO_2$-(C_1-C_6алкил), $-NR_{10}R_{11}$, C_1-C_6алканоил, пиридил, фенил, NO_2 или $-SO_2NR_{10}R_{11}$.

В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (XIII) описан в публикации патента США № US-2011-178199 (например, в абзацах и таблицах 1-4). В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (XIII) включает мостиковый н-бициклический сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (XIII) выбран из:



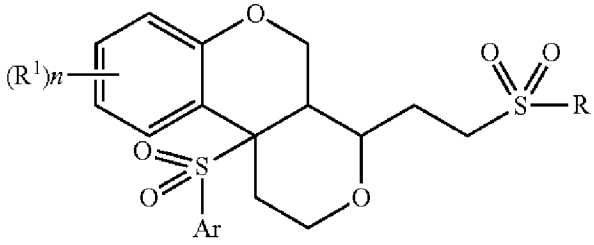
,


,


,


и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение формулы (XIV):



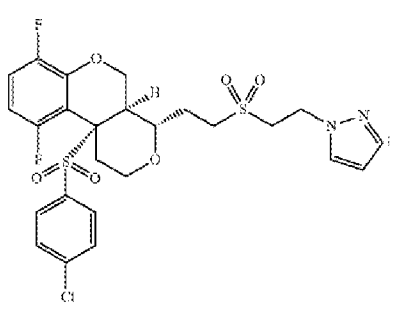
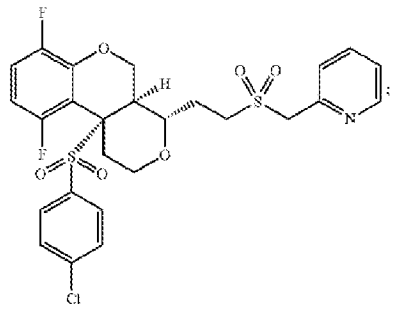
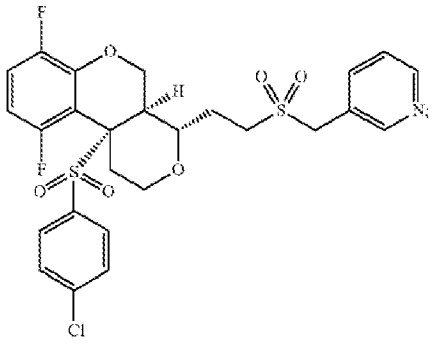
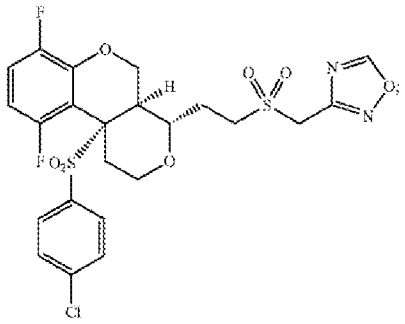
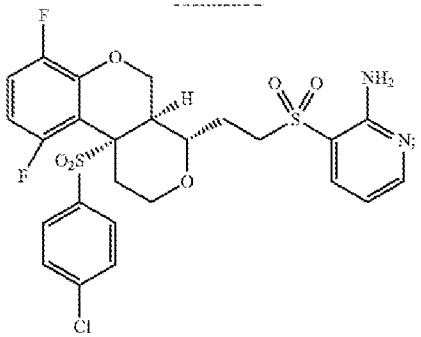
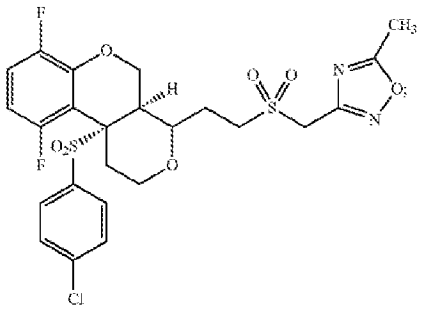
(XIV)

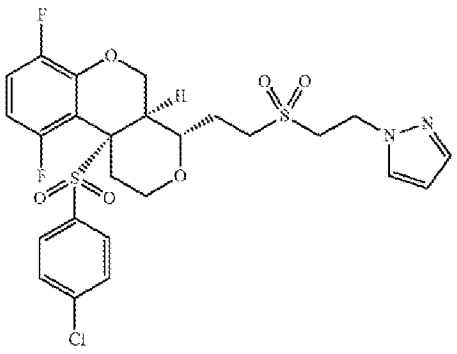
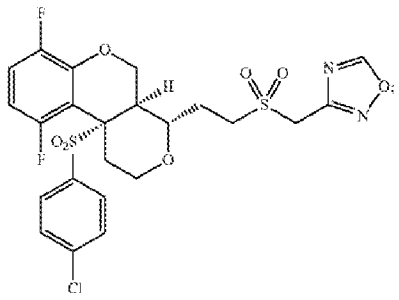
или его фармацевтически приемлемую соль, где R выбран из группы, состоящей из: (1) -пиридинила, (2) -пиразолинила, (3) -1,2,4-оксадиазолила, (4) -(C1-C2)алкилпиридинила, (5) -(C1-C2)алкил-пиразолинила, и (6) -(C1-C2)алкил-1,2,4-оксадиазолила, где пиридинил, пиразолинил и -1,2,4-оксадиазолил не замещены или замещены одной группой L^1; R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (C1-C6)алкила, -CN, $-CF_3$, -O-(C1-C6)алкила, -O-(галоген(C1-C6)алкил), -C(O)-O-(C1-C6)-

OH-замещенного (C1-C4)алкила, галоген(C1-C6)алкила, -(C1-C4)алкокси-OH, -(C1-C4)алкокси(C1-C4)алкокси и -$S(O)_2$(C1-C6)алкила; n равняется 0, 1, 2 или 3; Ar выбран из группы, состоящей из фенила, необязательно замещенного 1 или 2 группами L^2, и пиридила, необязательно замещенного 1 или 2 группами L^2;

L^1 независимо выбран из группы, состоящей из -OCH_3, -NH_2, =O и (C1-C5алкила; и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, (C1-C6)алкила, -CN, -CF_3, -O-(C1-C6)алкила, -O-(галоген(C1-C6)алкила), -C(O)-O-(C1-C6)алкила, -OH-замещенного (C1-C6)алкила, галоген(C1-C6)алкила, -OH-замещенного (C1-C4)алокси, -(C1-C4)алокси(C1-C4)алокси и -$S(O)_2$(C1-C6)алкила.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой соединение, описанное в патенте США № 9226927 (например, соединение 4, 8a, 8b, 11, 14, 25a, 25b, 25c, 25d, 25e, 25f, 25g, 25h, 27a или 27b). В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (XIV) включает мостиковый н-бициклический сульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления GSI формулы (XIV) выбран из:


,

,

,

,



и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой молекулу антитела, которая снижает экспрессию и/или функцию гамма-секретазы. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой молекулу антитела, нацеливающуюся на субъединицу гамма-секретазы. В некоторых вариантах осуществления GSI выбран из молекулы антитела к пресенилину, молекулы антитела к никастрину, молекулы антитела к APH-1 или молекулы антитела к PEN-2.

Иллюстративные молекулы антител, которые нацеливаются на субъединицу гамма-секретазы (например, пресенилин, никастрин, APH-1 или PEN-2), описаны в US 8394376, US 8637274 и US 5942400.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения субъектов, которые имеют В-клеточное состояние или нарушение, включающий введение субъекту эффективного количества: (i) BCMA-связывающей молекулы и (ii) модулятора гамма-секретазы (например, GSI). Иллюстративные В-клеточные состояния или нарушения, которые можно лечить с помощью комбинации BCMA-связывающей молекулы и модулятора гамма-секретазы, включают множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, хроническую лимфоцитарную лейкемию, В-клеточную неходжкинскую лимфому, плазмоцитому, лимфому Ходжкина, фолликулярную лимфому, мелкоклеточные лимфомы с нерасщепленными ядрами, эндемическую лимфому Беркитта, спорадическую лимфому Беркитта, лимфому маргинальной зоны, внеузловую лимфому из лимфоидной ткани слизистых оболочек, узловую моноцитоидную В-клеточную лимфому, лимфому селезенки, мантийноклеточную лимфому, крупноклеточную лимфому, диффузную смешанно-клеточную лимфому, иммунобластную лимфому, первичную медиастинальную В-клеточная лимфому, легочную В-клеточную ангиоцентрическую лимфому, малую лимфоцитарную лимфому, пролиферацию В-клеток с неопределенным потенциалом злокачественности, лимфоматоидный гранулематоз, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, иммунорегуляторное нарушение, ревматоидный артрит, тяжелую миастению, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, антифосфолипидный синдром, болезнь Шагаса, болезнь Грейвса, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, синдром Шегрена, обыкновенную пузырчатку, склеродермию, рассеянный склероз, антифосфолипидный синдром, ANCA-ассоциированный васкулит,

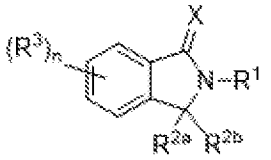
болезнь Гудпасчера, болезнь Кавасаки, аутоиммунную гемолитическую анемию, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, болезнь тяжелых цепей, первичный или ассоциированный с иммуноцитами амилоидоз и моноклональную гаммапатию неустановленной этиологии.

В некоторых вариантах осуществления модулятор гамма-секретазы представляет собой модулятор гамма-секретазы, описанный в WO 2017/019496. В некоторых вариантах осуществления модулятор гамма-секретазы представляет собой ингибитор I γ-секретазы (GSI I) Z-Leu-Leu-норлейцин; ингибитор II γ-секретазы (GSI II); ингибитор III γ-секретазы (GSI III) N-бензилоксикарбонил-Leu-лейцинал, N-(2-нафтоил)-Val-фенилаланинал; ингибитор IV γ-секретазы (GSI IV); ингибитор V γ-секретазы (GSI V) N-бензилоксикарбонил-Leu-фенилаланинал; ингибитор VI γ-секретазы (GSI VI) 1-(S)-эндо-N-(1,3,3)-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-4-фторфенилсульфонамид; ингибитор VII γ-секретазы (GSI VII) ментилоксикарбонил-LL-CHO; ингибитор IX γ-секретазы (GSI IX) (DAPT) трет-бутиловый сложный эфир N-[N-(3,5-дифторфенацетил-L-аланил)]-S-фенилглицина; ингибитор X γ-секретазы (GSI X) трет-бутиловый сложный эфир {1S-бензил-4R-[1-(1S-карбамоил-2-фенэтилкарбамоил)-1S-3-метилбутилкарбамоил]-2R-гидрокси-5-фенилпентил}карбаминовой кислоты; ингибитор XI γ-секретазы (GSI XI) 7-амино-4-хлор-3-метоксиизокумарин; ингибитор XII γ-секретазы (GSI XII) Z-Ile-Leu-CHO; ингибитор XIII γ-секретазы (GSI XIII) Z-Tyr-Ile-Leu-CHO; ингибитор XIV γ-секретазы (GSI XIV) Z-Cys(t-Bu)-Ile-Leu-CHO; ингибитор XVI γ-секретазы (GSI XVI) метиловый сложный эфир N-[N-3,5-дифторфенацетил]-L-аланил-S-фенилглицина; ингибитор XVII γ-секретазы (GSI XVII); ингибитор XIX γ-секретазы (GSI XIX) бензо[e][1,4]диазепин-3-ил)-бутирамид; ингибитор XX γ-секретазы (GSI XX) (S, S)-2-[2-(3,5-дифторфенил)ацетиламино]-N-(5-метил-6-оксо-6,7-дигидро-5H-дибензо[b, d]азепин-7-ил)пропионамид; ингибитор XXI γ-секретазы (GSI XXI) (S, S)-2-[2-(3,5-дифторфенил)-ацетиламино]-N-(1-метил-2-оксо-5-фенил-2-,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-3-ил)-пропионамид; ингибитор I гамма-40-секретазы N-транс-3,5-диметоксициннамоил-Ile-лейцинал; ингибитор II гамма-40-секретазы N-трет-бутилоксикарбонил-Gly-Val-валинал; изовалерил-V-V-Sta-A-Sta-OCH_3; MK-0752 (Merck); MRK-003 (Merck); семагацестат/LY450139 (Eli Lilly); RO4929097; PF-03084014; BMS-708163; MPC-7869 (модификатор γ-секретазы), YO-01027 (дибензазепин); LY411575 (Eli Lilly and Co.); L-685458 (Sigma-Aldrich); BMS-289948 (гидрохлорид 4-хлор-N-(2,5-дифторфенил)-N-((1R)-{4-фтор-2-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]фенил}этил)бензолсульфонамида) или BMS-299897 (4-[2-((1R)-1-{[(4-хлорфенил)сульфонил]-2,5-дифторанилино}этил)-5-фторфенилбутановая кислота) (Bristol Myers Squibb).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула может использоваться в комбинации с представителем соединений класса талидомидов. Представители соединений класса талидомидов включают без ограничения леналидомид (CC-5013), помалидомид (CC-4047 или актимид), талидомид и их соли и производные. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающая молекула используется в

комбинации со смесью из одного, двух, трех или более представителей соединений класса талидомидов. Аналоги талидомида и иммуномодулирующие свойства аналогов талидомида описаны в Bodera and Stankiewicz, Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2011 Sep; 5(3):192-6. Структурный комплекс аналогов талидомида и убиквитина E3 описан в Gandhi et al., Br J Haematol. 2014 Mar; 164(6):811-21. Модулирование убиквитинлигазы E3 под действием аналогов талидомида описано в Fischer et al., Nature. 2014 Aug 7; 512(7512):49-53.

В некоторых вариантах осуществления представитель соединений класса талидомидов включает соединение формулы (I):


(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, гидрат, сольват или таутомер, где:

X представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу или тиокарбонильную группу;

каждый из R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, галоген, циано, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)S(O)_xR^E$, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^6;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, галоген, циано, оксо, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)S(O)_xR^E$, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^7;

каждый из R^A, R^B, R^C, R^D и R^E независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, арил или гетероарил, где каждый арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, циано, -OR^B, -$N(R^C)(R^D)$, -$C(O)N(R^C)(R^D)$ или -$N(R^C)C(O)R^A$;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

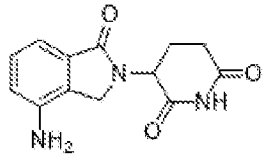
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероциклил или 5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиперидинил (например, пиперидин-2,6-дионил).

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

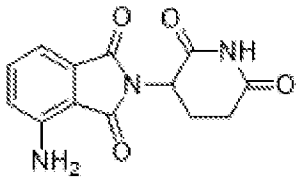
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6гетероалкил, -$N(R^C)(R^D)$ или -$N(R^C)C(O)R^A$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6гетероалкил (например, $CH_2NHC(O)CH_2$-фенил-трет-бутил), -$N(R^C)(R^D)$ (например, NH_2) или -$N(R^C)C(O)R^A$ (например, $NHC(O)CH_3$).

В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидин-2,6-дионил). В одном варианте осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой -$N(R^C)(R^D)$ (например, -NH_2). В одном варианте осуществления соединение включает в себя леналидомид, например, 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение представляет собой леналидомид, например, следующей формулы:



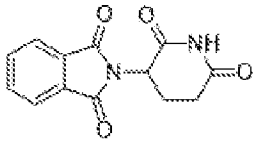
.

В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидинил-2,6-дионил). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой -$N(R^C)(R^D)$ (например, -NH_2). В одном варианте осуществления соединение включает в себя помалидомид, например, 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение представляет собой помалидомид, например, следующей формулы:



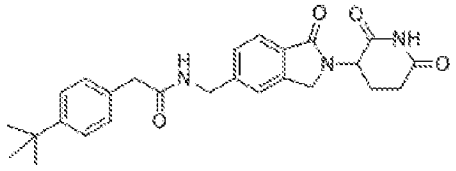
.

В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидинил-2,6-дионил). В одном варианте осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу. В одном варианте осуществления n равняется 0. В одном варианте осуществления соединение включает в себя талидомид, например, 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления продукт представляет собой талидомид, например, следующей формулы:



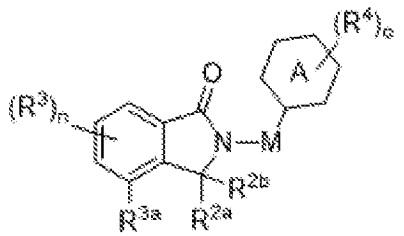
.

В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидин-2,6-дионил). В одном варианте осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6гетероалкил (например, $CH_2NHC(O)CH_2$-фенил-трет-бутил). В одном варианте осуществления соединение включает в себя 2-(4-(трет-бутил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение имеет структуру, показанную следующей формулой:



.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-a):



(I-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, гидрат или таутомер, где:

кольцо A представляет собой карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^4;

M отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил или C_1-C_6гетероалкил, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу или тиокарбонильную группу;

R^{3a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, галоген, циано, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)S(O)_xR^E$, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещен одним или несколькими R^6;

каждый из R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, галоген, циано, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)S(O)_xR^E$, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^6;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, галоген, циано, оксо, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)S(O)_xR^E$, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^7;

каждый из R^A, R^B, R^C, R^D и R^E независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, арил или гетероарил, где каждый арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

o равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления M отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой гетероциклил, например, 6-членный гетероциклил или 5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиперидинил (например,

пиперидин-2,6-дионил).

В некоторых вариантах осуществления M отсутствует, и кольцо A представляет собой гетероциклил (например, пиперидинил, например, пиперидин-2,6-дионил).

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород, $-N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-N(R^C)(R^D)$ (например, $-NH_2$). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-N(R^C)C(O)R^A$ (например, $NHC(O)CH_3$).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6гетероалкил (например, $CH_2NHC(O)CH_2$-фенил-трет-бутил). В некоторых вариантах осуществления n равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

Соединение может содержать один или несколько хиральных центров или существовать в виде одного или нескольких стереоизомеров. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит один хиральный центр и представляет собой смесь стереоизомеров, например, R-стереоизомера и S-стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит R-стереоизомеры и S стереоизомеры в определенном соотношении, например, R-стереоизомеры и S-стереоизомеры в соотношении, составляющем приблизительно 1:1 (т. е. представляет собой рацемическую смесь). В некоторых вариантах осуществления смесь содержит R-стереоизомеры и S-стереоизомеры в соотношении, составляющем приблизительно 51:49, приблизительно 52:48, приблизительно 53:47, приблизительно 54:46, приблизительно 55:45, приблизительно 60:40, приблизительно 65:35, приблизительно 70:30, приблизительно 75:25, приблизительно 80:20, приблизительно 85:15, приблизительно 90:10, приблизительно 95:5 или приблизительно 99:1. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит S-стереоизомеры и R-стереоизомеры в соотношении, составляющем приблизительно 51:49, приблизительно 52: 48, приблизительно 53:47, приблизительно 54:46, приблизительно 55:45, приблизительно 60:40, приблизительно 65:35, приблизительно 70:30, приблизительно 75:25, приблизительно 80:20, приблизительно 85:15, приблизительно 90:10, приблизительно 95:5 или приблизительно 99:1. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой один стереоизомер формулы (I) или формулы (I-a), например, один R-стереоизомер или один S-стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором киназы. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор PI3-киназы, например, CLR457, BGT226 или BYL719. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор CDK4, например, ингибитор CDK4, описанный в данном документе, например, ингибитор

CDK4/6, такой как, например, гидрохлорид 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (также называемый палбоциклибом или PD0332991). В одном варианте осуществления ингибитор киназы является ингибитором BTK, например, ингибитором BTK, описанным в данном документе, таким как, например, ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор mTOR, например, ингибитор mTOR, описанный в данном документе, такой как, например, рапамицин, аналог рапамицина, OSI-027. Ингибитор mTOR может представлять собой, например, ингибитор mTORC1 и/или ингибитор mTORC2, например, ингибитор mTORC1 и/или ингибитор mTORC2, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор MNK, например ингибитор MNK, описанный в данном документе, такой как, например, 4-амино-5-(4-фторанилино)-пиразоло[3,4-d]пиримидин. Ингибитор MNK может представлять собой, например, ингибитор MNK1a, MNK1b, MNK2a и/или MNK2b. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой двойной ингибитор PI3K/mTOR, описанный в данном документе, такой как, например, PF-04695102. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор DGK, например, ингибитор DGK, описанный в данном документе, такой как, например, DGKinh1 (D5919) или DGKinh2 (D5794).

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор BTK, выбранный из ибрутиниба (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774 и LFM-A13. В одном варианте осуществления ингибитор BTK не снижает или не ингибирует киназную активность интерлейкин-2-индуцируемой киназы (ITK) и выбран из GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774 и LFM-A13.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор BTK, например, ибрутиниб (PCI-32765). В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят субъекту в комбинации с ингибитором BTK (например, ибрутинибом). В ряде вариантов осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят субъекту в комбинации с ибрутинибом (также называемым PCI-32765) (например, субъекту, имеющему CLL, мантийноклеточную лимфому (MCL) или малую лимфоцитарную лимфому (SLL)). Например, субъект может иметь делецию в коротком плече хромосомы 17 (del(17p), например в лейкозной клетке). В других примерах у субъекта не имеется del(17p). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рецидивирующую CLL или SLL, например субъекту ранее вводили средство противораковой терапии (например, ранее вводили одно, два, три или четыре предшествующих средства противораковой терапии). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рефрактерную CLL или SLL. В других вариантах осуществления субъект имеет фолликулярную лимфому, например рецидивирующую или рефрактерную фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят при дозировке приблизительно 300-600 мг/день (например,

приблизительно 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550 или 550-600 мг/день, например, приблизительно 420 мг/день или приблизительно 560 мг/день), например, перорально. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в дозе, составляющей приблизительно 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 420 мг, 440 мг, 460 мг, 480 мг, 500 мг, 520 мг, 540 мг, 560 мг, 580 мг, 600 мг (например, 250 мг, 420 мг или 560 мг) ежедневно в течение некоторого периода времени, например, ежедневно в течение 21-дневного цикла или ежедневно в течение 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ибрутиниб вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или больше циклов. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в комбинации с ритуксимабом. См., например, Burger et al. (2013) Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients, Abstract 675, представленную на 55-м ежегодном собрании и выставке ASH, Новый Орлеан, Луизиана, США, 7-10 декабря. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что при добавлении ибрутиниба усиливается пролиферативный ответ Т-клеток и может происходить сдвиг фенотипа Т-клеток от Т-хелперов 2 типа (Th2) к Т-хелперам 1 типа (Th1). Th1 и Th2 представляют собой фенотипы хелперных Т-клеток, при этом Th1 и Th2 регулируют различные пути иммунных ответов. Фенотип Th1 ассоциирован с провоспалительными ответами, например, для уничтожения клеток, таких как внутриклеточные патогены/вирусы или раковые клетки, или поддерживающимися длительное время аутоиммунными ответами. Фенотип Th2 ассоциирован с накоплением эозинофилов и противовоспалительными ответами.

В определенных вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в публикации согласно PCT № WO 2013/184757.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, например, (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в публикации согласно PCT № WO 2013/184757, вводят в дозе 150-250 мг, например, в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, например, (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в публикации согласно PCT № WO 2013/184757, вводят в дозе приблизительно 150, 200 или 250 мг, или приблизительно 150-200 или 200-250 мг.

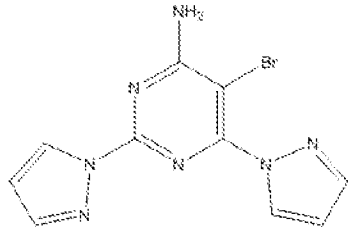
В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, например (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в публикации

согласно PCT № WO 2013/184757, является ковалентным необратимым ингибитором тирозинкиназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор EGFR, например, (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в публикации согласно PCT № WO 2013/184757, ингибирует EGFR с активирующими мутациями (L858R, ex19del). В других вариантах осуществления ингибитор EGFR, представляющий собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в публикации согласно PCT № WO 2013/184757, не ингибирует или по сути не ингибирует EGFR дикого типа (wt). Соединение A40 продемонстрировало эффективность у пациентов с NSCLC с мутантным EGFR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, представляющий собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в публикации согласно PCT № WO 2013/184757, также ингибирует одну или несколько киназ семейства Tec. Киназы семейства Tec включают, например, ITK, BMX, TEC, RLK и BTK и играют центральную роль в распространении сигналов от Т-клеточных рецепторов и рецепторов хемокинов (Schwartzberg et al. (2005) Nat. Rev. Immunol. p. 284-95). Например, соединение A40 может ингибировать ITK с IC50 при биохимическом взаимодействии, составляющей 1,3 нМ. ITK является критически важным ферментом для выживания Th2-клеток, и ее ингибирование приводит к смещению равновесия между Th2- и Th1-клетками.

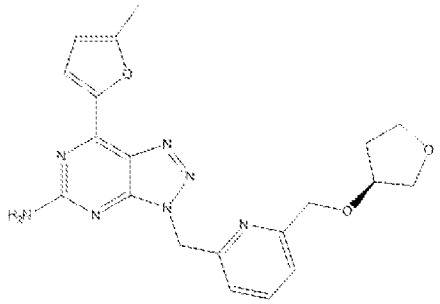
В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR выбран из одного или нескольких из эрлотиниба, гефитиниба, цетуксимаба, панитумумаба, нецитумумаба, PF-00299804, нимотузумаба или RO5083945.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с антагонистом аденозинового рецептора A2A (A2AR). Иллюстративные антагонисты A2AR включают, например, PBF509 (Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), випаденант (Redox/Juno), GBV-2034 (Globav) (Globavir) AB928 (Arcus Biosciences), теофиллин, истрадефиллин (Kyowa Hakko Kogyo), тозаденант/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences), преладенант/SCH 420814 (Merck/Schering) и NIR178 (Novartis).

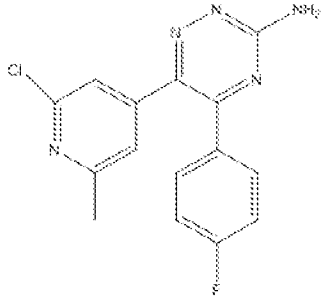
В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой PBF509. PBF509 и другие антагонисты A2AR раскрыты в US 8796284 и WO 2017/025918. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой 5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR имеет следующую структуру:



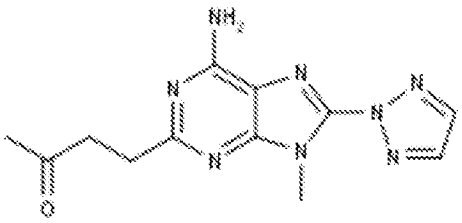
В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой CPI444/V81444. CPI-444 и другие антагонисты A2AR раскрыты в WO 2009/156737. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой (R)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин или его рацемат. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой 7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. В определенных вариантах антагонист A2AR имеет следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой AZD4635/HTL-1071. Антагонисты A2AR раскрыты в WO 2011/095625. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR имеет следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой ST-4206 (Leadiant Biosciences). В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, описанный в US 9133197. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR имеет следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, описанный в US8114845, US9029393, US20170015758 или US20160129108.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой истрадефиллин (регистрационный номер CAS: 155270-99-8). Истрадефиллин также известен как KW-6002 или 8-[(E)-2-(3,4-диметоксифенил)винил]-1,3-диэтил-7-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион. Истрадефиллин раскрыт, например, в LeWitt et al. (2008) Annals of Neurology 63 (3): 295-302).

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой тозаденант (Biotie). Тозаденант также известен как SYN115 или 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолин-4-ил-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид. Тозаденант блокирует действие эндогенного аденозина в отношении рецепторов A2a, что приводит к усилению действия дофамина в отношении рецептора D2 и ингибированию действия глутамата на рецептор mGluR5. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой преладенант (регистрационный номер CAS: 377727-87-2). Преладенант также известен как SCH 420814 или 2-(2-фуранил)-7-[2-[4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-пиперазинил]этил]7H-пиразоло[4,3-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-5-амин. Преладенант был разработан как лекарственное средство, действующее как эффективный и избирательный антагонист аденозинового рецептора A2A.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой випаденан. Випаденан также известен как BIIB014, V2006 или 3-[(4-амино-3-метилфенил)метил]-7-(фуран-2-ил)триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин.

Другие иллюстративные антагонисты A2aR включают, например, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412348, SCH-442416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 или ZM-241385.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой антагонист пути с участием A2aR (например, ингибитор CD-73, например антитело к CD73), представляет собой MEDI9447. MEDI9447 представляет собой моноклональное антитело, специфичное к CD73. Нацеливание на внеклеточное продуцирование аденозина посредством CD73 может снижать иммуносупрессивное действие аденозина. Сообщалось, что MEDI9447 обладает рядом параметров активности, например ингибированием

активности эктонуклеотидазы CD73, ослаблением AMP-опосредованной супрессии лимфоцитов и подавлением роста сингенной опухоли. MEDI9447 может управлять изменениями как в миелоидных, так и лимфоидных инфильтрирующих популяциях лейкоцитов в микроокружении опухоли. Эти изменения включают, например, увеличение показателей эффекторных клеток CD8 и активированных макрофагов и уменьшение пропорций клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSC) и регуляторных Т-лимфоцитов.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации со средством терапии на основе клеток, экспрессирующих CAR, таким как средство терапии на основе клеток, экспрессирующих CAR для CD19.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR для CD19 характеризуется такой же или аналогичной специфичностью связывания, которой характеризуется scFv-фрагмент FMC63, описанный в Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR для CD19 включает в себя scFv-фрагмент, описанный в Nicholson et al. Mol.Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997).

В некоторых вариантах осуществления CAR для CD19 содержит антигенсвязывающий домен (например, гуманизированный антигенсвязывающий домен) согласно таблице 3 из WO2014/153270. В WO2014/153270 также описаны способы выполнения анализа связывания и эффективности различных конструкций CAR.

В одном аспекте исходная последовательность мышиного scFv представляет собой конструкцию CAR19, представленную в публикации согласно PCT WO2012/079000. В одном варианте осуществления CD19-связывающий домен представляет собой scFv, описанный в WO2012/079000.

В одном варианте осуществления молекула CAR содержит последовательность слитого полипептида, представленную под SEQ ID NO:12 в публикации согласно PCT WO2012/079000, которая предусматривает scFv-фрагмент мышиного происхождения, который специфически связывается с CD19 человека.

В одном варианте осуществления CAR для CD19 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:12 в публикации согласно PCT WO2012/079000.

В одном варианте осуществления CAR для CD19 имеет обозначение TISAGENLECLEUCEL-T согласно USAN. В вариантах осуществления CTL019 получают путем генной модификации Т-клеток, опосредованной стабильной вставкой путем трансдукции с помощью самоинактивирующегося лентивирусного (LV) вектора, дефектного по репликации, содержащего трансген CTL019 под контролем промотора EF-1 альфа. CTL019 может представлять собой смесь положительных и отрицательных по трансгену Т-клеток, которые доставляются субъекту из расчета процентного количества положительных по трансгену Т-клеток.

В других вариантах осуществления CAR для CD19 содержит антигенсвязывающий

домен (например, гуманизированный антигенсвязывающий домен) согласно таблице 3 из WO2014/153270.

Гуманизация антитела мыши к CD19 необходима в клинической ситуации, когда специфические для мышей остатки могут индуцировать ответ с образованием антител человека к антигену мыши (HAMA) у пациентов, которые получают лечение с помощью CART19, т. е. лечение с помощью Т-клеток, трансдуцированных конструкцией CAR19. Получение, определение характеристик и эффективность гуманизированных последовательностей CAR для CD19 описаны в международной заявке WO2014/153270, включая примеры 1-5 (стр. 115-159).

В некоторых вариантах осуществления конструкции CAR для CD19 описаны в публикации согласно PCT WO 2012/079000.

Конструкции CAR для CD19, содержащие гуманизированные scFv-домены антител к CD19, описаны в публикации согласно PCT WO 2014/153270.

В соответствии с настоящим изобретением можно применять любой известный CAR для CD19, например, антигенсвязывающий домен для CD19 из любого известного из уровня техники CAR для CD19. Например, CAR для CD19, LG-740, описан в патенте США № 8399645; патенте США № 7446190; Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); и 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10.

Иллюстративные CAR для CD19 включают CAR для CD19, описанные в данном документе, или CAR для CD19, описанные в Xu et al. Blood 123.24(2014):3750-9; Kochenderfer et al. Blood 122.25(2013):4129-39, Cruz et al. Blood 122.17(2013):2965-73, NCT00586391, NCT01087294, NCT02456350, NCT00840853, NCT02659943, NCT02650999, NCT02640209, NCT01747486, NCT02546739, NCT02656147, NCT02772198, NCT00709033, NCT02081937, NCT00924326, NCT02735083, NCT02794246, NCT02746952, NCT01593696, NCT02134262, NCT01853631, NCT02443831, NCT02277522, NCT02348216, NCT02614066, NCT02030834, NCT02624258, NCT02625480, NCT02030847, NCT02644655, NCT02349698, NCT02813837, NCT02050347, NCT01683279, NCT02529813, NCT02537977, NCT02799550, NCT02672501, NCT02819583, NCT02028455, NCT01840566, NCT01318317, NCT01864889, NCT02706405, NCT01475058, NCT01430390, NCT02146924, NCT02051257, NCT02431988, NCT01815749, NCT02153580, NCT01865617, NCT02208362, NCT02685670, NCT02535364, NCT02631044, NCT02728882, NCT02735291, NCT01860937, NCT02822326, NCT02737085, NCT02465983, NCT02132624, NCT02782351, NCT01493453, NCT02652910, NCT02247609, NCT01029366, NCT01626495, NCT02721407, NCT01044069, NCT00422383, NCT01680991, NCT02794961 или NCT02456207.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором CD20.

В одном варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой антитело к

CD20 или его фрагмент. В одном варианте осуществления антитело представляет собой моноспецифическое антитело, а в другом варианте осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В одном варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, например, ритуксимаб. В варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой моноклональное антитело человека, такое как офатумумаб. В варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой гуманизированное антитело, такое как окрелизумаб, велтузумаб, обинутузумаб, окаратузумаб или PRO131921 (Genentech). В варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой слитый белок, содержащий часть антитела к CD20, такого как TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации со средством терапии на основе клеток, экспрессирующих CAR для CD22 (например, клетками, экспрессирующими CAR, который связывается с CD22 человека).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором CD22. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD22 представляет собой малую молекулу или молекулу антитела к CD22. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноспецифическое антитело, необязательно конъюгированное со вторым средством, таким как химиотерапевтическое средство. Например, в одном варианте осуществления антитело к CD22 представляет собой конъюгат моноклонального антитела к CD22 и MMAE (например, DCDT2980S). В одном варианте осуществления антитело представляет собой scFv антитела к CD22, например, scFv антитела RFB4. scFv может быть слитым с полным экзотоксином A Pseudomonas или с его фрагментом (например, BL22). В одном варианте осуществления антитело является гуманизированным моноклональным антителом к CD22 (например, представляет собой эпратузумаб). В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержит Fv-часть антитела к CD22, которая необязательно ковалентно слита с полным экзотоксином A Pseudomonas или его фрагментом (например, фрагментом размером 38 кДа) (например, представляет собой моксетумомаб пасудотокс). В одном варианте осуществления антитело к CD22 представляет собой биспецифическое антитело к CD19/CD22, необязательно конъюгированное с токсином. Например, в одном варианте осуществления антитело к CD22 содержит биспецифическую часть антитела к CD19/CD22 (например, два scFv-лиганда, распознающих CD19 и CD22 человека), необязательно связанную с полным дифтерийным токсином (DT) или его частью, например, первыми 389 аминокислотами дифтерийного токсина (DT) DT 390, например, представляет собой лиганд-управляемый токсин, такой как DT2219ARL. В другом варианте осуществления биспецифическая часть (например, из антитела к CD19/к CD22) связана с токсином, таким как дегликозилированная цепь рицина A (например, комботокс).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD22 представляет собой молекулу полиспецифического антитела, например, молекулу биспецифического антитела, например, молекулу биспецифического антитела, которая связывается с CD20 и

CD3. Иллюстративные молекулы биспецифических антител, которые связываются с CD20 и CD3, раскрыты в WO2016086189 и WO2016182751. В некоторых вариантах осуществления молекула биспецифического антитела, которая связывается с CD20 и CD3, представляет собой XENP13676, раскрытый на фигуре 74 и под SEQ ID NO: 323, 324 и 325 в WO2016086189.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии на основе клеток, экспрессирующих CAR для CD22, содержит антигенсвязывающий домен в соответствии с WO2016/164731.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором FCRL2 или FCRL5. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FCRL2 или FCRL5 представляет собой молекулу антитела к FCRL2, например, молекулу биспецифического антитела, например, биспецифическое антитело, которое связывается с FCRL2 и CD3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FCRL2 или FCRL5 представляет собой молекулу антитела к FCRL5, например, молекулу биспецифического антитела, например, биспецифическое антитело, которое связывается с FCRL5 и CD3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FCRL2 или FCRL5 представляет собой средство терапии на основе клеток, экспрессирующих CAR для FCRL2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FCRL2 или FCRL5 представляет собой средство терапии на основе клеток, экспрессирующих CAR для FCRL5.

Иллюстративные молекулы антитела к FCRL5 раскрыты в US20150098900, US20160368985, WO2017096120 (например, антитела ET200-001, ET200-002, ET200-003, ET200-006, ET200-007, ET200-008, ET200-009, ET200-010, ET200-011, ET200-012, ET200-013, ET200-014, ET200-015, ET200-016, ET200-017, ET200-018, ET200-019, ET200-020, ET200-021, ET200-022, ET200-023, ET200-024, ET200-025, ET200-026, ET200-027, ET200-028, ET200-029, ET200-030, ET200-031, ET200-032, ET200-033, ET200-034, ET200-035, ET200-037, ET200-038, ET200-039, ET200-040, ET200-041, ET200-042, ET200-043, ET200-044, ET200-045, ET200-069, ET200-078, ET200-079, ET200-081, ET200-097, ET200-098, ET200-099, ET200-100, ET200-101, ET200-102, ET200-103, ET200-104, ET200-105, ET200-106, ET200-107, ET200-108, ET200-109, ET200-110, ET200-111, ET200-112, ET200-113, ET200-114, ET200-115, ET200-116, ET200-117, ET200-118, ET200-119, ET200-120, ET200-121, ET200-122, ET200-123, ET200-125, ET200-005 и ET200-124, раскрытые в WO2017096120).

Иллюстративные молекулы CAR для FCRL5 раскрыты в WO2016090337.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу, вводят в комбинации с комплексом IL15/IL-15Ra. В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra выбран из NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) или CYP0150 (Cytune).

В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra содержит IL-15 человека в комплексе с растворимой формой IL-15Ra человека. Комплекс может содержать IL-15, ковалентно или нековалентно связанный с растворимой формой IL-15Ra.

В конкретном варианте осуществления IL-15 человека нековалентно связан с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека композиции содержит аминокислотную последовательность, описанную в WO 2014/066527, а растворимая форма IL-15Ra человека содержит аминокислотную последовательность, описанную в WO 2014/066527. Молекулы, описанные в данном документе, можно получать с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2007/084342.

В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra представляет собой ALT-803, слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc (растворимый комплекс IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc). ALT-803 раскрыт в WO 2008/143794.

В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra содержит IL-15, слитый с доменом Sushi IL-15Ra (CYP0150, Cytune). Домен Sushi IL-15Ra относится к домену, который начинается с первого цистеинового остатка после сигнального пептида IL-15Ra и заканчивается четвертым цистеиновым остатком после сигнального пептида. Комплекс IL-15, слитого с доменом Sushi IL-15Ra, раскрыт в WO 2007/04606 и WO 2012/175222.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из PDR001 (Novartis), ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (Merck & Co), пидилизумаба (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) или AMP-224 (Amplimmune). В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в US 2015/0210769.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой ниволумаб (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®. Ниволумаб (клон 5C4) и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 8008449 и WO 2006/121168. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все из последовательностей CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи ниволумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой пембролизумаб (Merck & Co), также известный как ламбролизумаб, MK-3475, MK03475, SCH-900475 или KEYTRUDA®. Пембролизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8354509 и WO 2009/114335. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все из последовательностей CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пембролизумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011. Пидилизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18, US 7695715, US 7332582 и US 8686119. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все из последовательностей CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пидилизумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой MEDI0680 (Medimmune), также известное как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи MEDI0680.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой REGN2810 (Regeneron). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи REGN2810.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой PF-06801591 (Pfizer). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи PF-06801591.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой BGB-A317 или BGB-108 (Beigene). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BGB-A317 или BGB-108.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой INCSHR1210 (Incyte), также известное как INCSHR01210 или SHR-1210. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCSHR1210.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой TSR-042 (Tesaro), также известное как ANB011. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка

тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-042.

Дополнительные известные антитела к PD-1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727.

В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-1, что и одно из антител к PD-1, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует сигнальный путь PD-1, например, как описано в US 8907053. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, который содержит внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константным участком (например, Fc-участком последовательности иммуноглобулина)). В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342).

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из FAZ053 (Novartis), атезолизумаба (Genentech/Roche), авелумаба (Merck Serono и Pfizer), дурвалумаба (MedImmune/AstraZeneca) или BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, раскрытую в US 2016/0108123.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Genentech/Roche), также известный как MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ™. Атезолизумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8217149. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все из последовательностей CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи атезолизумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой авелумаб (Merck Serono и Pfizer), также известный как MSB0010718C. Авелумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в WO 2013/079174. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все из последовательностей CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи авелумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой

дурвалумаб (MedImmune/AstraZeneca), также известный как MEDI4736. Дурвалумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8779108. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все из последовательностей CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи дурвалумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известное как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 7 943 743 и WO 2015/081158. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-936559.

Дополнительные известные антитела к PD-L1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8168179, US 8552154, US 8460927 и US 9175082.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором LAG-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LAG-3 выбран из LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) или TSR-033 (Tesaro).

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, раскрытую в US 2015/0259420.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известное как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и US 9505839. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986016.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой TSR-033 (Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-033.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и US 9244059. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в

совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP731. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи GSK2831781.

Дополнительные известные антитела к LAG-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9244059, US 9505839.

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой растворимый белок LAG-3, например, IMP321 (Prima BioMed), например, раскрытый в WO 2009/044273.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором TIM-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой MGB453 (Novartis) или TSR-022 (Tesaro).

В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3, раскрытую в US 2015/0218274.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-022. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи APE5137 или APE5121. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой клон антитела F38-2E2. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи F38-2E2.

Дополнительные известные антитела к TIM-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8552156, US 8841418 и US 9163087.

В одном варианте осуществления антитело к TIM-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в TIM-3, что и одно из антител к TIM-3, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в

комбинации с ингибитором трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-β представляет собой фрезолимумаб (регистрационный номер CAS: 948564-73-6). Фрезолимумаб также известен как GC1008. Фрезолимумаб представляет собой моноклональное антитело человека, которое связывается с изоформами 1, 2 и 3 TGF-бета и ингибирует их. Фрезолимумаб раскрыт, например, в WO 2006/086469, US 8383780 и US 8591901.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-β представляет собой XOMA 089. XOMA 089 также известен как XPA.42.089. XOMA 089 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает и нейтрализует лиганды TGF-бета 1 и 2, и раскрыто в публикации согласно PCT № WO 2012/167143.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с молекулой антитела к CD73. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой полную молекулу антитела или ее антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления молекула антитела к CD73 связывается с белком CD73 и снижает активность CD73, например, CD73 человека, например, ингибирует ее или оказывает на нее антагонистическое действие.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2016/075099. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой MEDI 9447, например, раскрытый в WO2016/075099. Альтернативные названия MEDI 9447 включают клон 10.3 или 73combo3. MEDI 9447 представляет собой антитело IgG1, которое ингибирует активность CD73, например, оказывает на нее антагонистическое действие. MEDI 9447 и другие молекулы антител к CD73 также раскрыты в WO2016/075176 и US2016/0129108.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из MEDI 9477.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2016/081748. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой 11F11, например, раскрытый в WO2016/081748. 11F11 представляет собой антитело IgG2, которое ингибирует активность CD73, например, оказывает на нее антагонистическое действие. Антитела, полученные из 11F11, например CD73.4 и CD73.10; клоны 11F11, например 11F11-1 и 11F11-2; и другие молекулы антитела к CD73 раскрыты в WO2016/081748 и US 9605080.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из 11F11-1 или 11F11-2.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое, например, в US 9605080.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой CD73.4, например, раскрытый в US 9605080. В одном варианте осуществления молекула

антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из CD73.4.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой CD73.10, например, раскрытый в US 9605080. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из CD73.10.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2009/0203538. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой 067-213, например, раскрытый в WO2009/0203538.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из 067-213.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в US 9090697. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой TY/23, например, раскрытый в US 9090697. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из TY/23.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2016/055609. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO2016/055609.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2016/146818. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO2016/146818.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2004/079013. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO2004/079013.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2012/125850. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO2012/125850.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2015/004400. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO2015/004400.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO2007/146968. В одном варианте осуществления

молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO2007146968.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в US2007/0042392. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в US2007/0042392.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в US2009/0138977. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в US2009/0138977.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в Flocke et al., Eur J Cell Biol. 1992 Jun;58(1):62-70. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в Flocke et al., Eur J Cell Biol. 1992 Jun;58(1):62-70.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в Stagg et al., PNAS. 2010 Jan 107(4): 1547-1552. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой TY/23 или TY11.8, раскрытую в Stagg et al. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого у Stagg et al.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором интерлейкина-17 (IL-17).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой секукинумаб (регистрационный номер CAS: 875356-43-7 (тяжелая цепь) и 875356-44-8 (легкая цепь)). Секукинумаб также известен как AIN457 и COSENTYX®. Секукинумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело IgG1/κ человека, которое специфически связывается с IL-17A. Оно экспрессируется в рекомбинантной линии клеток яичника китайского хомячка (CHO). Секукинумаб описан, например, в WO 2006/013107, US 7807155, US 8119131, US 8617552 и EP 1776142.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой CJM112. CJM112 также известен как XAB4. CJM112 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (например, изотипа IgG1/κ), которое нацеливается на IL-17A. CJM112 раскрыт, например, в WO 2014/122613.

CJM112 может связываться с IL-17A человека, макака-крабоеда, мыши и крысы и нейтрализовать биологическую активность этих цитокинов in vitro и in vivo. IL-17A, представитель семейства IL-17, является главным провоспалительным цитокином, который, как было показано, играет важные роли при множестве иммуноопосредованных состояний, таких как псориаз и виды рака (Witowski et al. (2004) Cell Mol. Life Sci. p. 567-79; Miossec and Kolls (2012) Nat. Rev. Drug Discov. p. 763-76).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой иксекизумаб (регистрационный номер CAS: 1143503-69-8). Иксекизумаб также известен как LY2439821. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое нацеливается на IL-17A. Иксекизумаб описан, например, в WO 2007/070750, US 7838638 и US 8110191.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой бродалумаб (регистрационный номер CAS: 1174395-19-7). Бродалумаб также известен как AMG 827 или AM-14. Бродалумаб связывается с рецептором A интерлейкина-17 (IL-17RA) и предотвращает активацию рецептора, опосредованную IL-17. Бродалумаб раскрыт, например, в WO 2008/054603, US 7767206, US 7786284, US 7833527, US 7939070, US 8435518, US 8545842, US 8790648 и US 9073999.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором интерлейкина-1-бета (IL-1β).

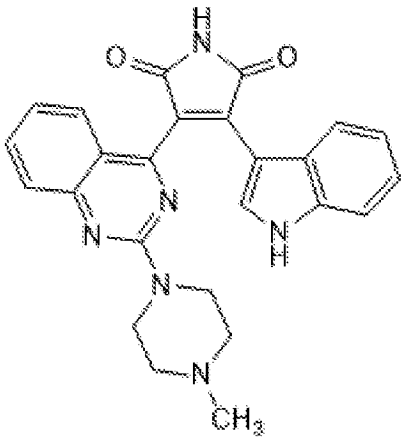
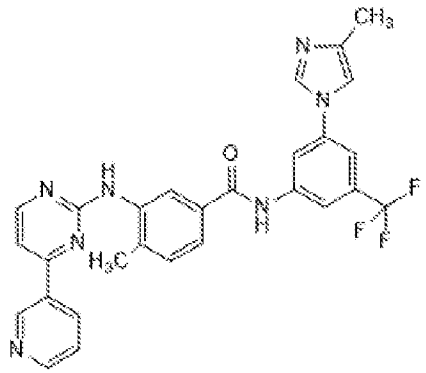
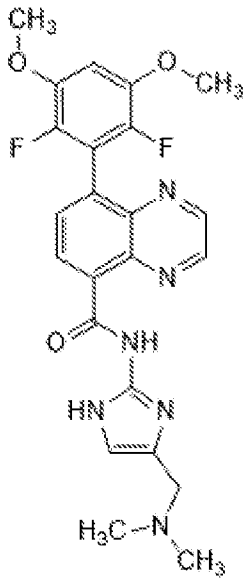
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1β представляет собой канакинумаб. Канакинумаб также известен как ACZ885 или ILARIS®. Канакинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1/κ, которое нейтрализует биоактивность IL-1β человека. Канакинумаб раскрыт, например, в WO 2002/16436, US 7446175 и EP 1313769.

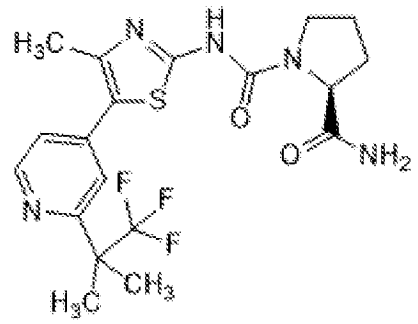
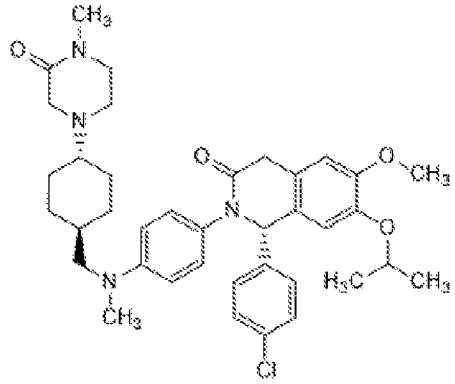
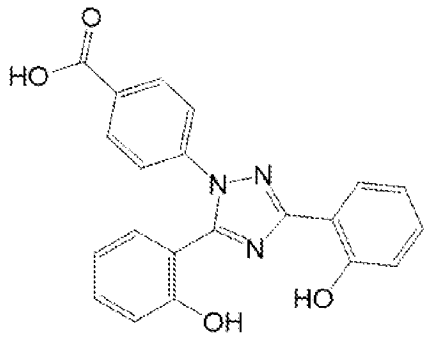
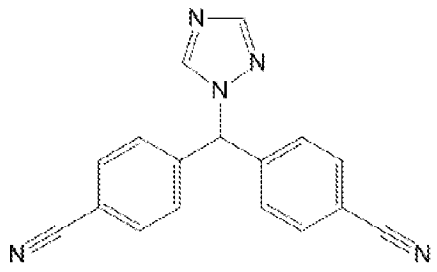
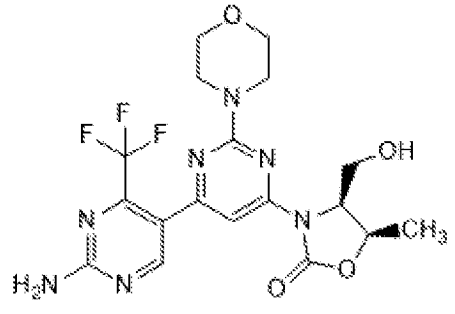
В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором CD32B. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD32B представляет собой молекулу антитела к CD32B. Иллюстративные молекулы антитела к CD32B раскрыты в US 8187593, US 8778339, US 8802089, US 20060073142, US 20170198040 и US 20130251706.

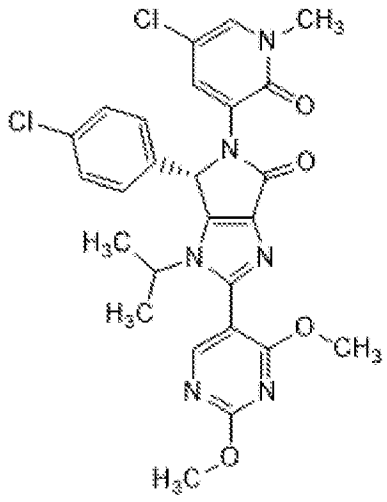
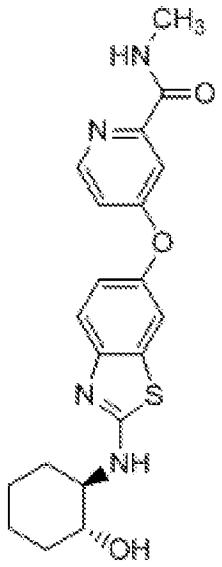
В определенных вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с одним из соединений, перечисленных в таблице A.

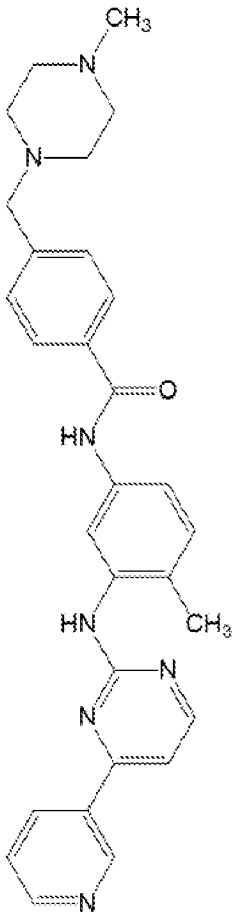
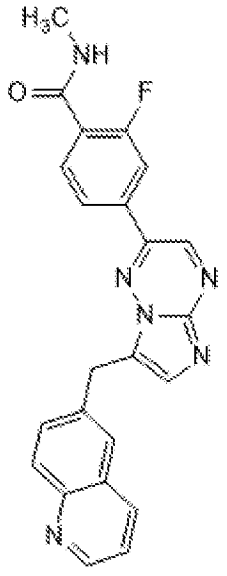
ТАБЛИЦА A

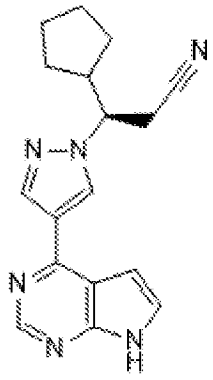
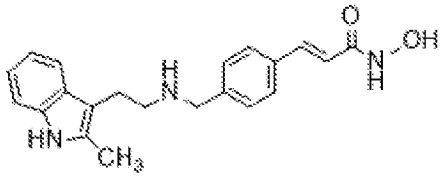
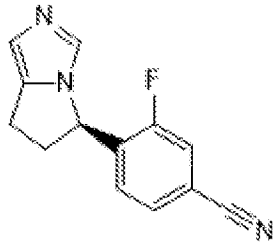
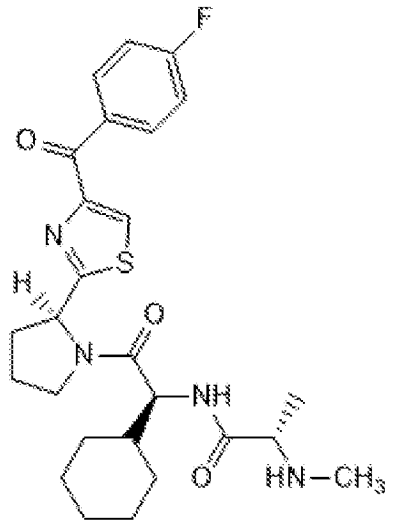
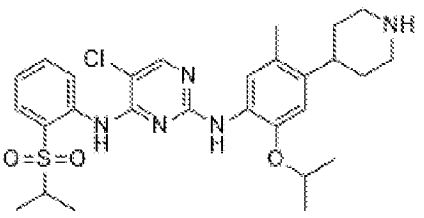
Обозначение соединения	**Непатентованное наименование Торговое наименование**	**Структура соединения**	**Патенты/публикации заявок на патент**

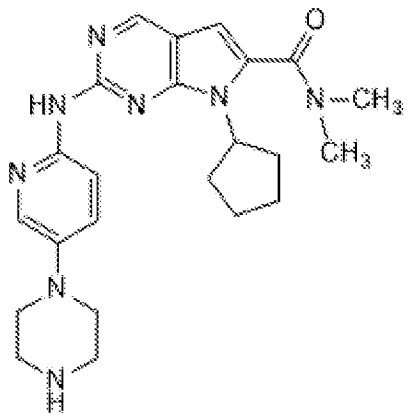
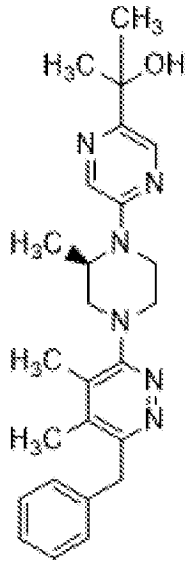
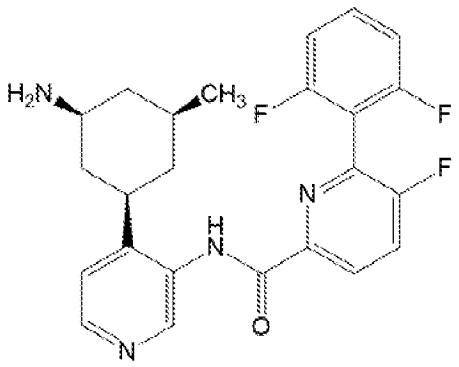
A1	Сотрастаурин		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Нилотиниба HCl моногидрат TASIGNA®	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7169791
A3			WO 2009/141386 US 2010/0105667

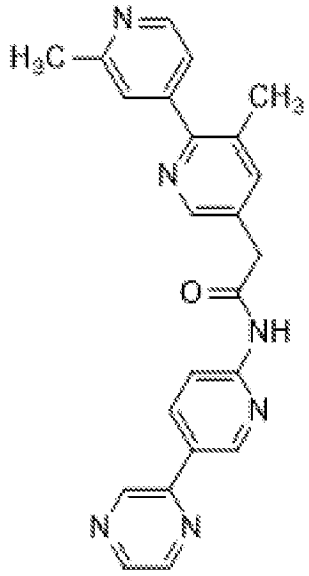
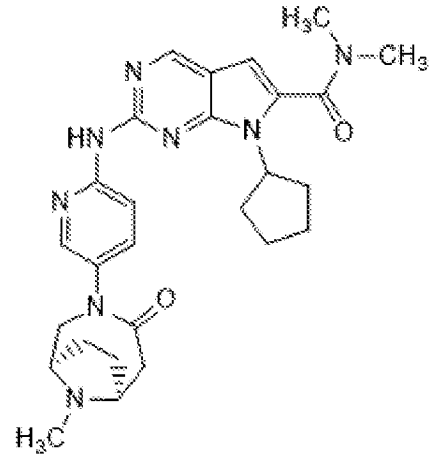
A4			WO 2010/029082
A5			WO 2011/076786
A6	Деферазирокс EXJADE®		WO 1997/049395
A7	Летрозол FEMARA®		US 4978672
A8			WO 2013/124826 US 2013/0225574

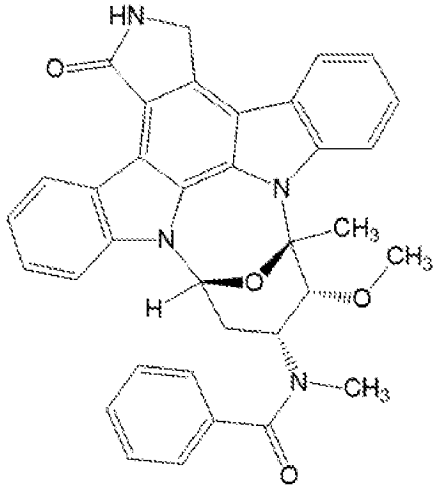
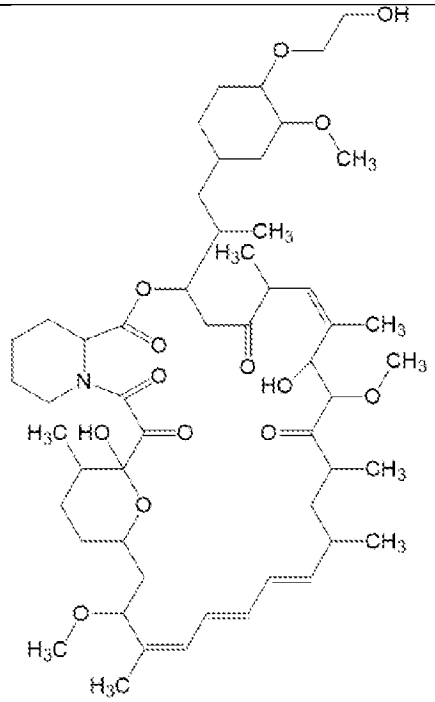
A9			WO 2013/111105
A10	BLZ945		WO 2007/121484

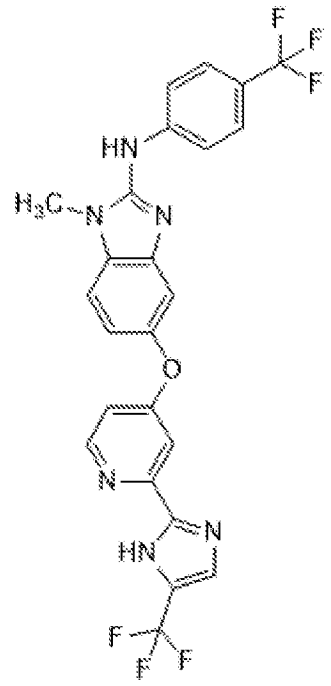
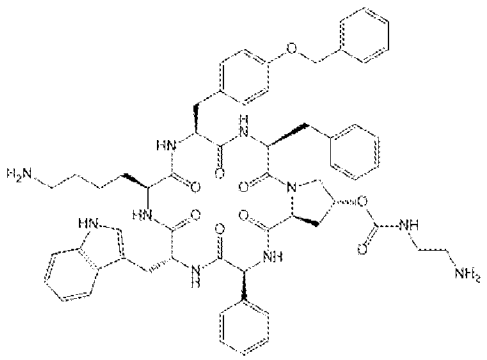
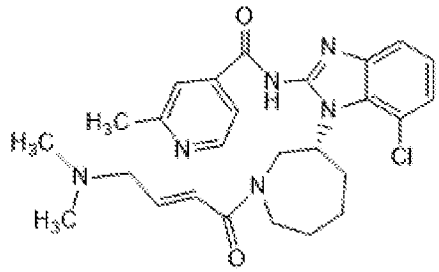
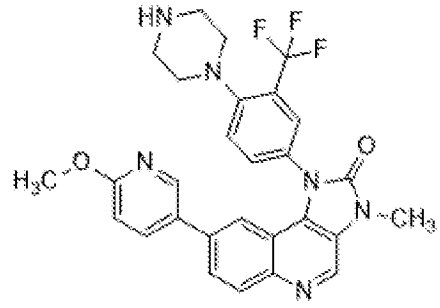
A11	Иматиниба мезилат GLEEVEC ®	 Мезилат	WO 1999/003854
A12	Капматиниб	 Дигидрохлоридная соль	EP 2099447 US 7767675 US 8420645

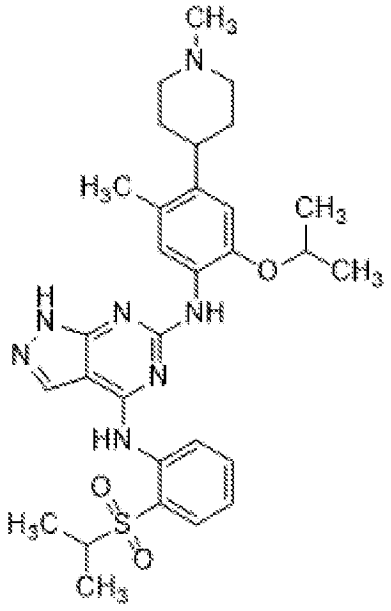
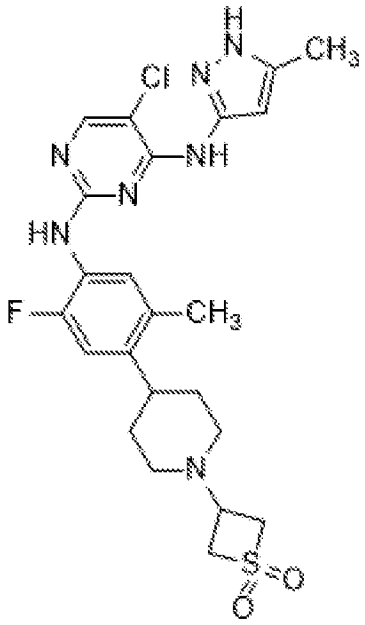
A13	Фосфат руксолитиниба JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632
A14	Панобиностат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A15	Озилодростат		WO 2007/024945
A16			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8546336
A17	Церитиниб ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8039479

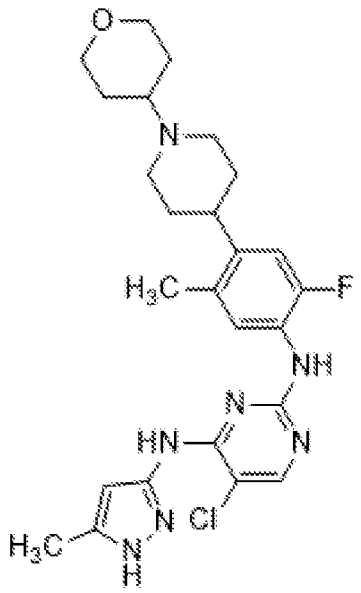
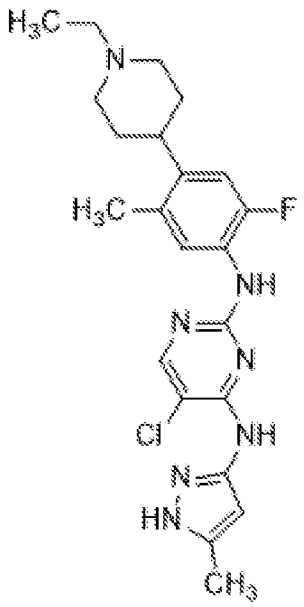
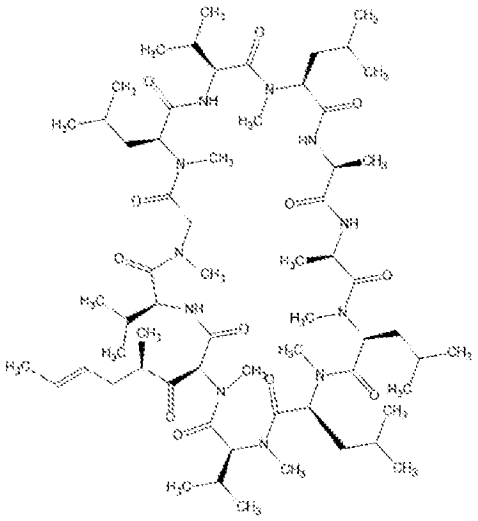
A18	Рибоциклиб KISQALI®		US 8415355 US 8685980
A19			WO 2010/007120
A20		Моноклональное антитело к PRLR человека	US 7867493
A21			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

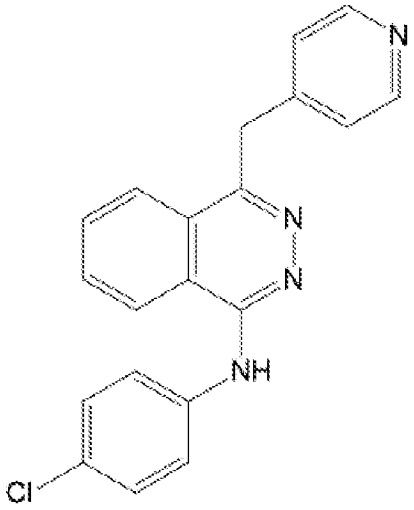
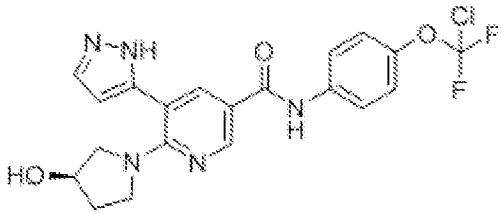
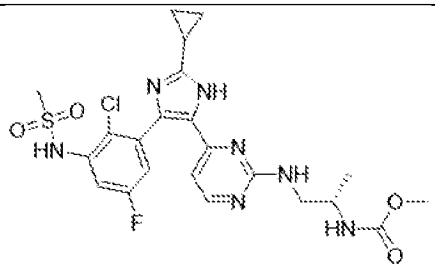
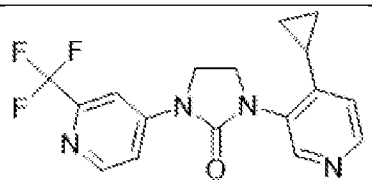
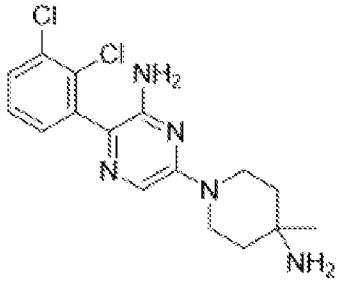
A22	WNT974		WO 2010/101849
A23			WO 2011/101409
A24		Моноклональное антитело к HER3 чеовека, например LJM716	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551
A25		Конъюгат антитела и лекарственного средства (ADC)	WO 2014/160160, например Ab: 12425 (см. таблицу 1, абзац [00191]) Линкер: SMCC (см. абзац [00117]) Полезная нагрузка: DM1

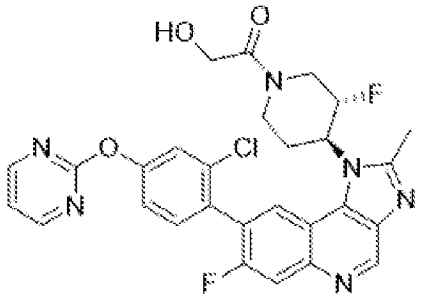
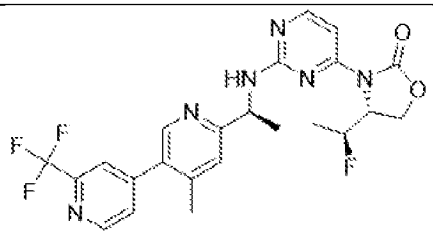
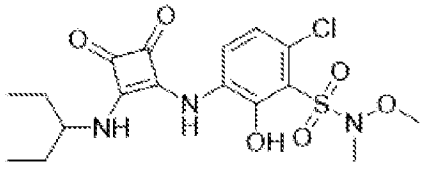
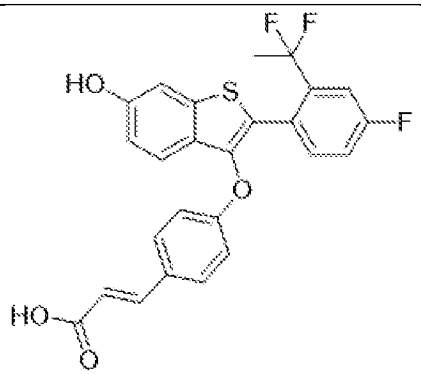
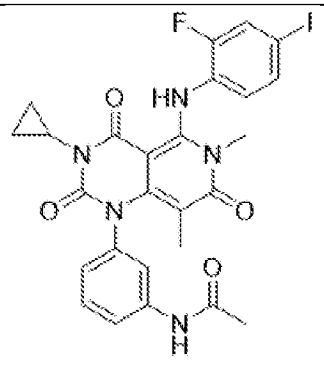
			(см. абзац [00111]) См. также п. 29 формулы изобретения
A26		Моноклональное антитело или Fab к M-CSF, например MCS110	WO 2004/045532
A27	Мидостаурин		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A28	Эверолимус AFINITOR®		WO 2014/085318

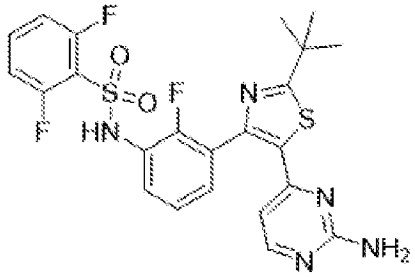
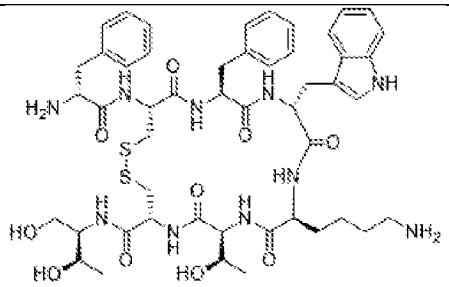
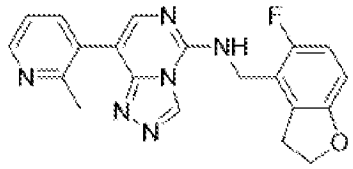
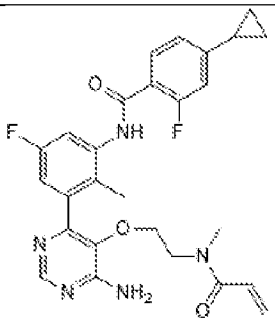
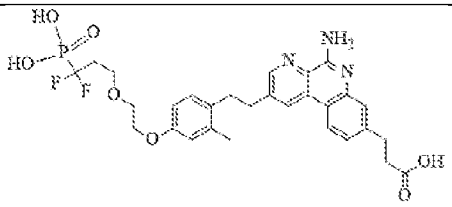
A29			WO 2007/030377 US 7482367
A30	Диаспартат пасиреотида SIGNIFOR®		US 7473761
A31			WO 2013/184757
A32			WO 2006/122806

A33			WO 2008/073687 US 8372858
A34			WO 2010/002655 US 8519129

A35			WO 2010/002655 US 8519129
A36			WO 2010/002655
A37	Валсподар AMDRAY ™		EP 296122

A38	Сукцинат ваталаниба	 сукцинат	WO 98/35958
A39		Ингибитор IDH, например IDH305	WO2014/141104
A40	Асциминиб	Ингибитор BCR-ABL 	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A41		Ингибитор cRAF	WO2014/151616
A42		АТФ-конкурентный ингибитор ERK1/2	WO2015/066188
A43			WO2011/023773
A44			WO2012/149413
A45	SHP099		WO2015/107493
A46		Ингибитор SHP2 формулы I	WO2015/107495

A47			WO2015/022662
A48			WO2014/141104
A49		 или его холиновая соль	WO2010/015613 WO2013030803 US 7989497
A50		Антагонист рецептора A2A формулы (I)	WO 2017/025918 WO2011/121418 US 8796284
A51			WO2014/130310
A52	траметиниб		WO2005/121142 US 7378423

A53	дабрафениб		WO 2009/137391 US 7994185
A54	октреотид		US 4395403 EP 0029579
A55			WO 2016/103155 US 9580437 EP 3237418
A56			US 9512084 WO/2015/079417
A57			WO2011/049677

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации с одним или несколькими из средств терапии CAR-T-клеткамик, NIZ985, агонистов GITR, таких как GWN323, PTK787, MBG453, mAb12425, CLR457, BGT226, BYL719, AMN107, ABL001, IDH305/LQS305, LJM716, MCS110, WNT974/LGK974, BLZ945, NIR178, QBM076, MBG453, CGS-20267, LHS534, LKG960, LDM099/SHP099, TNO155, LCL161, MAP855/LQN716, RAD001, LEJ511, LDK378, LOU064, LSZ102, LEQ506, RAF265/CHIR265, канакинумаб, гевокизумаб, анакинра, рилонацепт, CGS-20267, PSC833, GGP-57148B, CGM097, HDM201, LBH589, PKC412, LHC165, MAK683, INC280, INC424, LJE704, LAG525 и NIS793.

В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающую молекулу вводят в комбинации со стандартным лечением.

Стандартное лечение множественной миеломы и ассоциированных заболеваний включает химиотерапию, трансплантацию стволовых клеток (аутологичную или аллогенную), лучевую терапию и другие средства лекарственной терапии. Лекарственные средства, часто используемые для лечения миеломы, включают алкилирующие средства (например, бендамустин, циклофосфамид и мелфалан), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), кортикостероиды (например, дексаметазон и преднизон) и иммуномодуляторы (например, талидомид и леналидомид или Revlimid®) или их любую комбинацию. Лекарственные средства из группы бисфосфонатов также часто вводят в комбинации со стандартными средствами лечения ММ для предупреждения потери костной ткани. Пациенты старше 65-70 лет в редких случаях являются кандидатами для трансплантации стволовых клеток. В некоторых случаях возможными вариантами лечения для пациентов младше 60 лет с субоптимальным ответом на первую трансплантацию являются двойные трансплантации аутологичных стволовых клеток. Композиции и способы по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с любым из назначаемых в настоящее время средств лечения множественной миеломы.

Лимфому Ходжкина обычно лечат с помощью лучевой терапии, химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее распространенным средством терапии неходжкинской лимфомы является режим R-CHOP, который состоит из четырех различных химиотерапевтических препаратов (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) и ритуксимаба (Rituxan®). Другие средства терапии, обычно применяемые для лечения NHL, включают другие химиотерапевтические средства, лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток (аутологичную или аллогенная трансплантация костного мозга) или биологическую терапию, такую как иммунотерапия. Другие примеры биологических терапевтических средств включают без ограничения ритуксимаб (Rituxan®), тозитумомаб (Bexxar®), эпратузумаб (LymphoCide®) и алемтузумаб (MabCampath®). Композиции и способы по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с любым из назначаемых в настоящее время средств лечения лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

Стандартное лечение WM заключается в химиотерапии, в частности ритуксимабом (Rituxan®). Другие химиотерапевтические лекарственные средства, такие как хлорамбуцил (Leukeran®), циклофосфамид (Neosar®), флударабин (Fludara®), кладрибин (Leustatin®), винкристин и/или талидомид, можно применять в комбинации. Кортикостероиды, такие как преднизон, также можно вводить в комбинации с химиотерапией. Плазмаферез или замещение плазмы обычно применяют в ходе всего лечения пациента для облегчения некоторых симптомов посредством удаления парапротеина из крови. В некоторых случаях трансплантация стволовых клеток является вариантом лечения для некоторых пациентов.

BCMA-связывающие молекулы, которые являются биспецифическими по отношению к BCMA и CD3, можно вводить в комбинации со средством, которое снижает или ослабляет побочный эффект, ассоциированный с введением BCMA-связывающей

молекулы, биспецифической в отношении BCMA и CD3. Побочные эффекты, ассоциированные с введением биспецифической BCMA-связывающей молекулы могут включать без ограничения синдром высвобождения цитокинов ("CRS") и гематологический лимфогистиоцитоз (HLH), также называемый синдромом активации макрофагов (MAS). Симптомы CRS могут включать высокую температуру, тошноту, преходящую гипотензию, гипоксию и т. п. CRS может включать клинические системные признаки и симптомы, такие как лихорадка, усталость, анорексия, виды миалгии, виды артралгии, тошнота, рвота и головная боль. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны кожи, такие как сыпь. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта такие как тошнота, рвота и диарея. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны дыхательной системы, такие как тахипноэ и гипоксемия. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как тахикардия, "расширенное" пульсовое давление, гипотензия, повышенный сердечный выброс (ранний) и потенциально сниженный сердечный выброс (поздний). CRS может включать признаки и симптомы клинического свертывания крови, такие как повышенное содержание d-димера, гипофибриногенемия с кровотечением и без такового. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны почек, такие как азотемия. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны печени, такие как трансаминит и гипербилирубинемия. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны нервной системы, такие как головная боль, изменения психического состояния, спутанность, делирий, затруднения с подбором слов или явная афазия, галлюцинации, тремор, дисметрия, нарушение походки и судороги.

Соответственно, способы, описанные в данном документе, могут предусматривать введение описанной в данном документе BCMA-связывающей молекулы, которая является биспецифической в отношении BCMA и CD3, субъекту и дополнительное введение одного или нескольких средств для контроля повышенных уровней растворимого фактора, образующегося в результате лечения с помощью BCMA-связывающей молекулы, которая является биспецифической в отношении BCMA и CD3. В одном варианте осуществления повышенный растворимый фактор у субъекта представляет собой одно или несколько из IFN-ɣ, TNFα, IL-2 и IL-6. В одном варианте осуществления повышенный фактор у субъекта представляет собой одно или несколько из IL-1, GM-CSF, IL-10, IL-8, IL-5 и фракталкина. Следовательно, средство, вводимое для лечения этого побочного эффекта, может представлять собой средство, которое нейтрализует один или несколько из этих растворимых факторов. В одном варианте осуществления средство, которое нейтрализует одну или несколько из этих растворимых форм, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Примеры таких средств включают без ограничения стероид (например, кортикостероид), ингибитор TNFα, ингибитор IL-1R и ингибитор IL-6. Примером ингибитора TNFα является молекула антитела к TNFα, такая как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол и голимумаб.

Другим примером ингибитора TNFα является слитый белок, такой как этанерцепт. Низкомолекулярный ингибитор TNFα включает без ограничения производные ксантина (например, пентоксифиллин) и бупропион. Примером ингибитора IL-6 является молекула антитела к IL-6, такая как тоцилизумаб (toc), сарилумаб, элсилимомаб, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301 и FM101. В одном варианте осуществления молекула антитела к IL-6 представляет собой тоцилизумаб. Примером ингибитора на основе IL-1R является анакинра.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кортикостероид, такой как, например, метилпреднизолон, гидрокортизон, среди прочего. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кортикостероид, например метилпреднизолон, гидрокортизон, в комбинации с бенадрилом и тайленолом перед введением BCMA-связывающей молекулы, которая является биспецифической в отношении BCMA и CD3, для снижения риска CRS.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят сосудосуживающее средство, такое как, например, норэпинефрин, дофамин, фенилэфрин, эпинефрин, вазопрессин или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления субъекту могут вводить жаропонижающее средство. В одном варианте осуществления субъекту могут вводить аналгезирующее средство.

Известно, однако, что в некоторых случаях виды терапии на основе антитела, включая биспецифические антитела, могут вызывать массивное высвобождение цитокина, ведущее к CRS, даже при совместном введении или лечении средствами, которые могут контролировать CRS. В некоторых случаях CRS может быть настолько серьезным, что является опасным для жизни и/или приводит к смерти. См., Shimabukuro-Vornhagen, A. et al., 2018, J. Immunother Cancer. 6:56. Следовательно, существует необходимость в разработке видов терапии на основе антитела, которые вызывают меньшее высвобождение цитокина, но в то же время сохраняют и/или улучшают свою эффективность.

8. ПРИМЕРЫ

8.1. Пример 1: Выделение антител к BCMA с использованием фагового дисплея

8.1.1. Краткий обзор

BCMA представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на плазматических клетках, а также на других B-клеточных злокачественных новообразованиях, особенно на клетках множественной миеломы. Для эффективной фармацевтической разработки крайне необходимо иметь антитело, которое характеризуется перекрестной реактивностью как с человеческими антигенами, так и с соответствующим антигеном у модельных видов приматов, отличных от человека, таких как макак-крабоед, с целью исследований доклинической фармакокинетики и токсикологии.

8.1.2. Материалы и способы

8.1.2.1. Пэннинг

Чтобы найти антитела, которые характеризовались перекрестной реактивностью как с BCMA человека, так и с BCMA макака-крабоеда, проводили пэннинг библиотеки наивных фагов, содержащей фрагменты антител человека, в отношении рекомбинантных антигенов BCMA человека и макака-крабоеда с помощью стандартных процедур. Вкратце, меченные посредством Fc белки BCMA человека (№ по кат. BC7-H5254) и BCMA макака-крабоеда (№ по кат. BCA-C5253) приобрели у ACRO Biosystems (Ньюарк, Делавэр, США) и биотинилировали в лаборатории.

В первом цикле пэннинга пул наивных фагов ресуспендировали и трижды истощали биотинилированным Fc человека (№ по кат. 009-060-008, Jackson ImmunoResearch, Вест-Гроув, Пенсильвания, США), захваченным на Dynabeads со стрептавидином (№ по кат. M-280, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Затем пул фагов разделяли на две части и проводили пэннинг в отношении 40 мкг биотинилированного BCMA-Fc либо человека, либо макака-крабоеда, захваченного на Dynabeads в присутствии 5-кратного избытка небиотинилированного Fc человека (№ по кат. 009-000-008, Jackson ImmunoResearch, Вест-Гроув, Пенсильвания, США). Захваченные фаги инкубировали в течение 60 минут, промывали 10 раз промывочным буфером (PBS+2% молока+1% BSA+0,05% Tween 20) и элюировали с гранул с помощью обработки посредством 200 мкл буфера для элюирования (Pierce IgG Elution Buffer, № по кат. 21004, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Затем элюированные фаги нейтрализовали с помощью обработки посредством 20 мкл буфера для нейтрализации (1M Tris pH 9, № по кат. T1090, Teknova, Холлистер, Калифорния, США). Стадии элюирования и нейтрализации повторяли один раз, элюаты объединяли и использовали для заражения 10 мл клеток ER2738 (№ по кат. 60522, Lucigen, Миддлтон, Висконсин, США), культивированных в среде 2YT (№ по кат. Y0167, Teknova, Холлистер, Калифорния, США). Отдельные культуры поддерживали для фаговых пулов, подвергаемых скринингу в отношении BCMA человека или макака-крабоеда. Инфицированные клетки ER2738 инкубировали при 37°C в течение 30 минут, затем добавляли к 25 мл буфера 2YT, содержащего 100 мкг/мл карбенциллина (№ по кат. C2112, Teknova, Холлистер, Калифорния, США). Затем в среду добавляли избыток хелперного фага M13K07 (№ по кат. N0315S, New England Biolabs, Ипсуич, Массачусетс, США) и полученную культуру выращивали в течение ночи при 37°C. Супернатант культуры собирали посредством центрифугирования, декантировали, и амплифицированный фаг извлекали из супернатанта путем осаждения с помощью PEG/NaCl (PEG 6000/2,5M NaCl, № по кат. P4168, Teknova, Холлистер, Калифорния, США), центрифугирования и ресуспендирования в PBS.

Во втором цикле пэннинга приблизительно 1×10^{13} фагов из каждого из выходных пулов первого цикла подвергали пэннингу в отношении альтернативных антигенов (фаги, подверженные пэннингу в отношении BCMA человека в первом цикле, использовали для пэннинга в отношении BCMA макака-крабоеда во втором цикле и наоборот), с

использованием более низкой концентрации захваченного антигена (15 мкг биотинилированного BCMA-Fc либо человека, либо макака-крабоеда, захваченного на Dynabeads). Оставшийся протокол соответствовал протоколу первого цикла пэннинга, включая стадию истощения Fc.

В третьем цикле пэннинга выходящий фаг из обоих пулов пэннинга объединяли и подвергали пэннингу в отношении 1 мкг человеческого BCMA-His-APP-Avi (таблица 12), захваченного на Sera-Mag SpeedBead Neutravidin (№ по кат. 7815-2104-011150, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Оставшийся протокол соответствовал тому, который использовался в первом и втором циклах пэннинга, включая стадии истощения Fc, а также дополнительную стадию истощения с немечеными гранулами Sera-Mag SpeedBead Neutravidin.

В четвертом цикле пэннинга выходной фаг из третьего цикла подвергали пэннингу в отношении 1 мкг BCMA-Fc макака-крабоеда (№ по кат. 90103-C02H-50, Sino Biological, Пекин, Китай), захваченного на Dynabeads с белком А (№ по кат. 10001D, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Оставшийся протокол соответствовал тому, который применялся в первом, втором и третьем циклах пэннинга, включая стадии истощения Fc, а также дополнительную стадию истощения с немечеными Dynabeads с белком А.

8.1.2.2. Обогащение последовательности и скрининг на основе фагового ELISA

Приблизительно 400 одиночных фаговых колоний отбирали из выходного пула четвертого цикла пэннинга и секвенировали с использованием обратного праймера M13. Пять лучших обогащенных клонов и несколько синглетных клонов (PI-26, PI-28, PI-61, PIII-78, PIII-79, PIV-24, PI-45, PII-45, PII-55) выбирали для амплифицирования и восстановления в качестве фага для фагового ELISA. Синглетные клоны выбирали на основе обогащенных дублетов (наивысшая степень обогащения) после третьего цикла пэннинга, а синглеты после четвертого цикла пэннинга.

Каждый из трех 96-луночных планшетов NUNC с прозрачным плоским дном, покрытых стрептавидином (№ по кат. 436014, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США), покрывали биотинилированным в лаборатории человеческим BCMA, меченным посредством Fc (№ по кат. BC7-H5254, ACRO Biosystems, Ньюарк, Делавэр, США), человеческим BCMA-His-APP-Avi и биотинилированным Fc человеческого IgG1 (№ по кат. 009-060-008, Jackson Immunoresearch, Вест-Гроув, Пенсильвания, США) в концентрации 1 мкг/мл в dPBS. 96-луночный планшет NUNC Maxisorp с прозрачным плоским дном (№ по кат. 442404, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США) покрывали с помощью BCMA макака-крабоеда, меченного посредством Fc (№ по кат. BCA-C5253, ACRO Biosystems, Ньюарк, Делавэр, США) в дозе 1 мкг/мл в dPBS. Планшеты инкубировали в течение ночи при 2-8°C.

Покрытые антигеном планшеты промывали в устройстве для промывания планшетов BioTek (EL406, BioTek, Винуски, Вермонт, США) с помощью PBS, Tween20 и блокировали с помощью 300 мкл/лунка блокирующего буфера (dPBS, 5% BSA, 0,05%

полисорбат 20, 0,01% d-биотин) в течение 2 часов. Планшеты снова промывали, добавляли 100 мкл/лунка титрованных фаговых образцов и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывали после инкубации фагового образца и добавляли 50 мкл/лунка разведенного 1:5000 HRP-конъюгированного детекторного антитела к M13 (№ по кат. 27-9421-01, GE, Пискатауэй, Нью-Джерси, США) инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали и проявляли ELISA путем внесения 100 мкл/лунка 1-компонентного субстрата пероксидазы (№ по кат. 50-77-04, SeraCare, Милфорд, Массачусетс, США) и гашения реакции с помощью 50 мкл/лунка 1 н. HCl. Оптическую плотность при 450 нм считывали на планшет-ридере EnVision (2105-0010, Perkin Elmer, Уолтем, Массачусетс, США).

8.1.3. Результаты

Данные ELISA для каждого титрования моноклонального фага показаны на фиг. 2. Все пять обогащенных клонов продемонстрировали надежное связывание с BCMA человека в форматах, меченных либо посредством Fc, либо His-APP-Avi. Клоны PI-26 и PI-61 продемонстрировали сравнимые уровни связывания между меченным посредством Fc BCMA макака-крабоеда и меченным посредством Fc BCMA человека. Клоны PI-28 и PIII-79 продемонстрировали связывание с меченным посредством Fc BCMA макака-крабоеда и BCMA человека, но сигнал связывания с BCMA макака-крабоеда снижался до BCMA человека, что указывает на более низкую аффинность связывания. Клон PIII-78 продемонстрировал остаточные уровни связывания с меченным посредством Fc BCMA макака-крабоеда, а также с Fc-меткой отдельно, что свидетельствует о степени неспецифического связывания и минимальной перекрестной реактивности с макаком-крабоедом. Все четыре синглетных клона продемонстрировали сильное связывание с меченным посредством Fc BCMA человека, но более слабое связывание с меченным посредством Fc BCMA макака-крабоеда с точки зрения аффинности для клонов PII-55 и PII-45 и амплитуды сигнала для клонов PI-45 и PIV-24. Неспецифическое связывание с Fc было минимальным для всех четырех клонов. Из-за их сопоставимого связывания с BCMA человека и макака-крабоеда только клон PIII-78 исключили из этого скрининга, а оставшиеся восемь клонов, PI-26, PI-61, PI-28, PIII-79, PI-45, PII-45 , PII-55, PIV-24, идентифицировали как потенциальные ведущие кандидаты и их преобразовали в биспецифические антитела.

ТАБЛИЦА 12

Название	**Библиотечная последовательность ДНК**	**SEQ ID NO:**	**Последовательность зрелого белка**	**SEQ ID NO:**
Человеческий BCMA-His-APP-Avi	ATGTTGCAAATGGCTGGG CAATGTAGTCAGAATGAG TACTTCGATTCTCTTCTCC ATGCTTGTATCCCCTGCCA GCTGAGGTGTTCAAGCAA	515	MLQMAGQCSQNE YFDSLLHACIPCQL RCSSNTPPLTCQRY CNASVTNSVKGTN AGSHHHHHHEFRH	518

	TACTCCGCCCCTTACCTGT CAACGATATTGTAATGCCT CCGTGACCAATTCCGTGAA GGGAACCAATGCTGGATC CCATCACCATCACCATCAC GAATTTAGACATGATAGC GGCCTGAACGACATTTTCG AGGCTCAAAAGATCGAGT GGCACGAG		DSGLNDIFEAQKIE WHE	
PI-61,VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAG TCGGGGGGAGGCGTGGTC CAGCCTGGGAGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTAG CTATGGCATGCACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCA GTTATATCATATGATGGAA GTAATAAATACTATGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGAT TCACCATCTCCAGAGACA ATTCCAAGAACACGCTGT ATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGG CCGTATATTACTGTGGGGG GAGTGGTTACGCCCTTCAC GATGACTACTACGGCTTGG ACGTCTGGGGCCAAGGCA CCCTGGTCACCGTCTCCTC A	516	QVQLQESGGGVV QPGRSLRLSCAAS GFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYAL HDDYYGLDVWGQ GTLVTVSS	225
PI-61, VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGC CTGCCTCCGTGTCTGGGTC TCCTGGACAGTCGATCACC ATCTCCTGCACTGGAACCA GCAGTGACGTTGGTGGTTA	517	QSALTQPASVSGSP GQSITISCTGTSSD VGGYNYVSWYQQ HPGKAPKLMIYDV SNRPSGVSNRFSGS	201

	TAACTATGTCTCCTGGTAC CAACAGCACCCAGGCAAA GCCCCCAAACTCATGATTT ATGATGTCAGTAATCGGCC CTCAGGGGTTTCTAATCGC TTCTCTGGCTCCAAGTCTG GCAACACGGCCTCCCTGA CCATCTCTGGGCTCCAGGC TGAGGACGAGGCTGATTA TTACTGCAGCTCATATACA AGCAGCAGCACCCTTTATG TCTTCGGAAGTGGGACCA AGGTCACCGTCCTA		KSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGSGTKV TVL	

8.2. Пример 2. Созревание аффинности PI-61 с использованием дрожжевого дисплея

8.2.1. Краткий обзор

Как подробно описано в примере 1, антитело PI-61 характеризовалось более низкой аффинностью к BCMA макака-крабоеда (K_D ~240 нМ) по сравнению с BCMA человека (K_D ~34 нМ), как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса. Для фармацевтических разработок было бы желательно иметь эквивалентные аффинности как к антигенам человека, так и к антигенам макака-крабоеда, а также более высокую общую аффинность связывания. Для повышения аффинности синтезировали три библиотеки вариантов с мутациями в 4 CDR-участках, отображаемых на поверхности дрожжей, и проводили скрининг для выделения вариантов PI-61 с более высокими аффинностями связывания с BCMA человека и макака-крабоеда.

8.2.2. Конструирование и скрининг библиотеки 1: Варианты CDR H2/CDR L2

Участки CDR H2 и CDR L2 PI-61 (показанные в таблице 13) выбирали для мутагенеза, поскольку они содержали участки, отличные от зародышевой линии человека, и предполагаемый сайт изомеризации аспарагиновой кислоты (DG), что было бы нежелательно для фармацевтических разработок. Библиотеки ДНК конструировали с мутациями в положениях 57-64 (SYDGSN, (SEQ ID NO:141)) (нумерация по IMGT) CDR H2 и положениях 56-57 (DV) и 68-69 (PS) CDR L2.

Первой созданной библиотекой была CDR L2. Синтетическую ДНК, соответствующую scFv PI-61, модифицированному библиотекой L2, объединили с векторной ДНК из вектора экспрессии дрожжей pYUNBC4 и электропорировали в дрожжевой штамм, сверхэкспрессирующий белок Aga1 под контролем промотора Gal1, для обеспечения гомологичной рекомбинации и сборки конечной библиотеки.

Для первого цикла скрининга дрожжевую библиотеку L2 выращивали при 20°C в

течение 3 дней в 400 мл бульона SD-ura (Clontech, Маунтин-Вью, Калифорния, США), затем осаждали центрифугированием в течение 5 минут при 5000 x g. Супернатант удаляли и дрожжевой осадок ресуспендировали в 400 мл бульона SD-ura с 1% рафинозы и 2% галактозы (Clontech, Маунтин-Вью, Калифорния, США) и выращивали при 20°C в течение 22 часов для индукции экспрессии. Культуру осаждали, супернатант удаляли, осадок один раз промывали с помощью PBSM (PBS (Invitrogen) с 1% BSA (бычий сывороточный альбумин) и 2 мМ EDTA), затем ресуспендировали в 15 мл PBSM. Библиотеку L2 подвергали термообработке при 37°C в течение 10 мин, охлаждали до 4°C, затем истощали стрептавидином и магнитными гранулами для связывания биотина (Miltenyi) в течение 15 мин, гранулы удаляли с помощью колонки MACS LS (Miltenyi) и промывали. Затем дрожжевую библиотеку ресуспендировали в 35 мл PBSM, содержащего 10 нМ биотинилированного BCMA человека (последовательность показана в таблице 12), и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Дрожжи осаждали, дважды промывали с помощью PBSM и ресуспендировали в 10 мл PBSM со 100 мкл магнитных гранул со стрептавидином, инкубировали в течение 5 минут при 4°C, осаждали, ресуспендировали в 15 мл PBSM и отделяли на колонке MACS LS. Захваченные клетки промывали с помощью PBSM, элюировали и добавляли к 10 мл бульона SD-ura с 2% глюкозой и выращивали при 30°C со встряхиванием в течение ночи.

Выход библиотеки L2 из первого цикла отбора использовали в качестве матрицы для конструирования библиотеки H2. Синтетическую ДНК с увеличенным разнообразием CDR H2 в VH-домене объединяли с векторной ДНК из библиотеки L2 и электропорировали в дрожжи. Эта полученная библиотека, сочетающая разнообразие CDR L2 и CDR H2, в дальнейшем будет называться библиотекой L2/H2.

Для второго цикла скрининга библиотеку L2/H2 культивировали и индуцировали экспрессию, как описано для первого цикла скрининга, и аналогичным образом истощали в отношении стрептавидина и магнитных гранул для связывания биотина. Библиотеку L2/H2 подвергали термообработке при 34°C в течение 10 минут, охлаждали до 4°C, ресуспендировали в PBSM и инкубировали с 25 нМ биотинилированного BCMA человека в течение 1 ч. при комнатной температуре. Дрожжи осаждали, дважды промывали с помощью PBSM и ресуспендировали в 10 мл PBSM с 200 мкл магнитных гранул со стрептавидином, инкубировали в течение 5 мин. при 4°C, осаждали, ресуспендировали в 15 мл PBSM и отделяли на колонке MACS LS. Захваченные клетки промывали с помощью PBSM, элюировали и добавляли к 50 мл бульона SD-ura с 1% рафинозы, 2% галактозы и инкубировали в течение 24 часов при 23°C.

Для третьего цикла скрининга полученные дрожжи из второго цикла осаждали, промывали и ресуспендировали в PBSM и инкубировали с 1 нМ BCMA макака-крабоеда-APP-Avi (таблица 13) в течение 1 часа при комнатной температуре. Дрожжи осаждали, дважды промывали с помощью PBSM и ресуспендировали в 5 мл PBSM с 50 мкл магнитных гранул со стрептавидином, инкубировали в течение 5 мин. при 4°C, осаждали, ресуспендировали в 15 мл PBSM и отделяли на колонке MACS LS. Захваченные клетки

промывали с помощью PBSM, элюировали и добавляли к 200 мл бульона SD-ura с 2% глюкозой и выращивали в течение 3 дней при 18°C.

Для четвертого цикла скрининга полученные дрожжи из третьего цикла осаждали, промывали и ресуспендировали в 200 мл бульона SD-ura с 1% раффинозы, 2% галактозы и инкубировали в течение 22 часов при 20°C для индукции экспрессии. Из полученной культуры отбирали два образца по 2,5 мл, осаждали, ресуспендировали в PBSM и каждый инкубировали с 250 пМ биотинилированного BCMA человека. Первый образец инкубировали с BCMA человека в течение 45 минут при комнатной температуре, осаждали, дважды промывали с помощью PBSF и затем ресуспендировали в 1 мл PBSF (PBS с 0,1% BSA). Второй образец инкубировали с BCMA человека в течение 45 минут при комнатной температуре. Оба образца осаждали, дважды промывали с помощью PBSF и ресуспендировали в 200 мкл PBSF+разведение 1:30 кроличьего антитела к cMyc-FITC (Abcam) + разведение 1:100 нейтравидин-dylight 633 (Invitrogen). Образцы инкубировали при 4°C в течение 30 мин., осаждали, дважды промывали с помощью PBSF, ресуспендировали в 3 мл PBSF, фильтровали через фильтры 40 мкм, затем сортировали с использованием проточной цитометрии на клеточном сортере FACS Aria (Becton Dickinson Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния, США). Приблизительно 5×10^5 дрожжей выделяли и ресуспендировали в 4 мл бульона SD-ura с 2% глюкозы и выращивали в течение ночи при 30°C.

Для пятого цикла скрининга ночную культуру, полученную из выхода четвертого цикла, разбавляли до 20 мл в бульоне SD-ura. 10 мл отбирали, осаждали, ресуспендировали в 20 мл бульона SD-ura с 1% рафинозы, 2% галактозы и инкубировали в течение 22 часов при 20°C для индукции экспрессии. На следующий день полученную библиотеку подвергали термообработке при 40°C в течение 10 мин.т, охлаждали до 4°C, ресуспендировали в PBSM, разделяли на два образца и инкубировали со 100 пМ биотинилированного BCMA макака-крабоеда по протоколу, аналогичному четвертому циклу скрининга, как указано выше. Однако куриные антитела к cMyc-FITC (Abcam) и стрептавидин-dylight 633 (Invitrogen) использовали для мечения дрожжей перед сортировкой клеток. Опять же, дрожжи, демонстрирующие высокую интенсивность окрашивания, гейтировали и сортировали. Приблизительно $1,5\times10^5$ дрожжей выделяли и ресуспендировали в 4 мл бульона SD-ura с 2% глюкозы и выращивали в течение ночи при 30°C.

Для шестого цикла скрининга ночную культуру, полученную из выхода пятого цикла, использовали для инокуляции 100 мл бульона SD-ura с 2% глюкозой и выращивали в течение 6 часов при 30°C. Затем культуру осаждали, ресуспендировали в 50 мл бульона SD-ura с 1% рафинозы, 2% галактозы и инкубировали в течение 20 часов при 20°C для индукции экспрессии. Затем культуру осаждали, дважды промывали с помощью PBSM, ресуспендировали в 10 мл PBSM с 2,5 нМ биотинилированного BCMA человека и перемешивали в течение 2 мин, осаждали, дважды промывали с помощью PBSM, затем ресуспендировали в 1 мл PBSM со 100 нМ немеченого BCMA человека и инкубировали в

течение 2 часов. Затем образцы осаждали, ресуспендировали в 100 мкл PBSF+разведение 1:30 козьих антител к cMyc-FITC (Abcam) + разведение 1:100 нейтравидин-dylight 633 (Invitrogen) и инкубировали в течение 25 минут. Затем образцы осаждали, дважды промывали с помощью PBSF, ресуспендировали в 1 мл PBSF и сортировали на клеточном сортере FACS Aria. Приблизительно $1,6\times10^5$ дрожжей выделяли и ресуспендировали в 3 мл бульона SD-ura с 2% глюкозы и выращивали в течение ночи при 30°C.

Полученный пул разбавляли в SD-URA с 2% глюкозы и высевали на чашки с агаром с глюкозой CM-URA (Teknova) для получения колоний на достаточном удалении друг от друга. Чашки с агаром выращивали при 30°C в течение трех дней, затем 384 колонии собирали в 4×96-луночные планшеты с глубокими лунками, содержащие 500 мкл/лунка SD-URA, 1% рафинозы, 2% галактозы. Эти планшеты инкубировали при 20°C со встряхиванием в течение 2 дней для индукции экспрессии.

Каждый планшет с образцами использовали для создания трех тестовых планшетов для анализа методом проточной цитометрии. Приблизительно 100000 дрожжевых клеток из каждой лунки с образцом переносили в соответствующую лунку на каждом из трех 96-луночных тестовых планшетов, которые содержат 20 нМ, 900 пМ биотинилированного BCMA макака-крабоеда или не содержат его. Мечение было по сути таким же, как указано выше для сортировки, за исключением использования 1:200 стрептавидин-dylight 633 (Invitrogen) и нейтравидин-dylight 633 (Invitrogen) в PBSF в качестве вторичного реагента и исключая любые антитела к cMyc. Тестовые планшеты анализировали на проточном цитометре Cytoflex (Beckman Coulter, Брея, Калифорния, США).

94 лучших совпадения, ранжированных по соотношению медианной флуоресценции выше фона при 900 пМ BCMA к средней флуоресценции выше фона при 20 нМ, переносили с исходной чашки с агаром на чашки со свежим агаром с глюкозой CM-URA (Teknova) и выращивали при 30°C в течение 2 дней. Часть scFv из 94 совпадений амплифицировали с помощью ПЦР колоний, очищали с использованием HT ExoSap-IT (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США) и отправляли в Genewiz (Саут-Плейнфилд, Нью-Джерси, США) для секвенирования по Сенгеру.

Девять лучших клонов, которые не содержали каких-либо нежелательных мутаций (дополнительных цистеинов, предполагаемых сайтов посттрансляционной модификации и т. д.) (последовательности показаны в таблице 13), отобрали для преобразования из scFv в CD3-биспецифический формат. Эти клоны должны характеризоваться самой высокой аффинностью связывания с BCMA, что должно приводить к более эффективным молекулам при форматировании в качестве биспецифических антител. На фиг. 3 показано титрование растворимого BCMA на поверхности отдельных клонов дрожжей. Значения MFI для каждого клона показаны в таблице 14.

ТАБЛИЦА 13

Название	**Последовательность ДНК**	**SEQ ID**	**Последовательность зрелого белка**	**SEQ ID**

		NO:		NO:
PI-61 CDR H1			GFTFSSYGMH	189
PI-61 CDR H2			VISYDGSNKYYADSVKG	113
PI-61 CDR H3			GGSGYALHDDYYGLDV	51
PI-61 CDR L1			TGTSSDVGGYNYVS	26
PI-61 CDR L2			DVSNRPS	103
PI-61 CDR L3			SSYTSSSTLYV	111
Cyno BCMA КАЖУЩИЙСЯ-Avi	ATGCTCCAGATGGCACGGCAATGTAGTCAGAACGAGTATTTTGATAGCCTGCTCCACGATTGCAAGCCCTGTCAGCTGCGGTGTAGCTCCACTCCGCCATTGACGTGTCAGCGGTACTGCAACGCAAGTATGACAAACTCAGTCAAGGGCATGAACGCAGGATCCCATCACCATCACCATCACGAATTTAGACATGATAGCGGCCTGAACGACATTTTCGAGGCTCAAAAGATCGAGTGGCACGAG	519	MLQMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAGSHHHHHHEFRHDSGLNDIFEAQKIEWHE	529
H2/L2-88 scFv	CAAGTGCAGCTCCAGAGTTCCGAAGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGAAGGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCAGCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCCTACGGCATGCACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGAAAAGGATTGGAATGGGTGGCCGTGATTTCATACAAGGGTTCCAACAAGTACTACGCCGATTCCG	520	QVQLQSSEGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYKGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSSGGGGSGGGGS	247

	TGAAGGGACGGTTTACCATCT CGCGGGACAACTCGAAGAACA CCCTGTACCTCCAAATGAACA GCCTGCGCGCCGAAGATACTG CCGTGTACTACTGCGGCGGTT CCGGTTACGCGCTCCACGACG ACTATTACGGGCTGGACGTCT GGGGACAGGGCACCCTGGTCA CTGTGTCCTCGTCAGGTGGTG GTGGTTCTGGTGGTGGCGGCT CAGGCGGCGGCGGCTCAGGTG GTGGAGGATCCCAGTCCGCTC TGACCCAACCGGCTTCCGTGA GCGGAAGCCCCGGACAGTCCA TTACTATCAGCTGTACCGGCA CCTCCTCCGACGTCGGTGGAT ACAACTACGTGTCCTGGTATC AGCAGCATCCTGGAAAGGCTC CAAAGCTCATGATCTACGAGG TGTCGAACAGACTGAGGGGTG TGTCCAATCGCTTTTCGGGCTC CAAGTTCGGAAACACGGCCTC ACTGACTATCTCGGGACTGCA GGCCGAAGATGAAGCCGACTA CTACTGCTCCTCCTACACCTCG TCCTCCGCTCTGTACGTGTTCG GGTCCGGCACCAAAGTCACTG TGCTG		GGGGSGGGGSQSALT QPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSW YQQHPGKAPKLMIYE VSNRLRGVSNRFSGS KFGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSAL YVFGSGTKVTVL	
H2/L2-36 scFv	CAAGCGCAGCTCCAGAGTTCC GGAGGCGGAGTGGTGCAGCCT GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC TTCTCATCCTACGGCATGCACT GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA AAGGATTGGAATGGGTGGCCG	521	QAQLQSSGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHD	248

	TGATTTCCTACAAGGGGTCCA ACAAGTACTACGCCGATTCCG TGAAGGGACGGTTTACCATCT CGCGGGACAACTCGAAGAACA CCCTGTACCTCCAAATGAACA GCCTGCGCGCCGAAGATACTG CCGTGTACTACTGCGGCGGTT CCGGTTACGCGCTCCACGACG ACTATTACGGGCTGGACGTCT GGGGACAGGGCACCCTGGTCA CTGTGTCCTCGTCAGGTGGTG GTGGTTCTGGTGGTGGCGGCT CAGGCGGCGGCGGCTCAGGTG GTGGAGGATCCCAGTCCGCTC TGACCCAACCGGCTTCCGTGA GCGGAAGCCCCGGACAGTCCA TTACTATCAGCTGTACCGGCA CCTCCTCCGACGTCGGTGGAT ACAACTACGTGTCCTGGTATC AGCAGCATCCTGGAAAGGCTC CAAAGCTCATGATCTACGAAG TGTCGAACAGACTGAGAGGTG TGTCCAATCGCTTTTCGGGCTC CAAGTTCGGAAACACGGCCTC ACTGACTATCTCGGGACTGCA GGCCGAAGATGAAGCCGACTA CTACTGCTCCTCCTACACCTCG TCCTCCACTCTGTACGTGTTCG GGTCCGGCACCAAAGTCACTG TGCTG		DYYGLDVWGQGTLV TVSSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQSALT QPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSW YQQHPGKAPKLMIYE VSNRLRGVSNRFSGS KFGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSTL YVFGSGTKVTVL	
H2/L2-34 scFv	CAAGTGCAGCTCCAGGATTCC GAAGGCGGAGTGGTGCAGCCT GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC TTCTCATCCTACGGCATGCACT	522	QVQLQDSEGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGTKKYY ADSVKGRFTISRDNSK	249

	GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA AAGGATTGGAATGGGTGGCCG TGATTTCCTACACTGGTACCAA AAAGTACTACGCCGATTCCGT GAAGGGACGGTTTACCATCTC GCGGGACAACTCGAAGAACAC CCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGC CGTGTACTACTGCGGCGGTTC CGGTTACGCGCTCCACGACGA CTATTACGGGCTGGACGTCTG GGGACAGGGCACCCTGGTCAC TGTGTCCTCGTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGTGGTGGCGGCTCA GGCGGCGGCGGCTCAGGTGGT GGAGGATCCCAGTCCGCTCTG ACCCAACCGGCTTCCGTGAGC GGAAGCCCCGGACAGTCCATT ACTATCAGCTGTACCGGCACC TCCTCCGACGTCGGTGGATAC AACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCA AAGCTCATGATCTACGACGTG TCGAACAGACCGTGGGGTGTG TCCAATCGCTTTTCGGGCTCCA AGTTCGGAAACACGGCCTCAC TGACTATCTCGGGACTGCAGG CCGAAGATGAAGCCGACTACT ACTGCTCCTCCTACACCTCGTC CTCCGCTCTGTACGTGTTCGGG TCCGGCACCAAAGTCACTGTG ATG		NTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHD DYYGLDVWGQGTLV TVSSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQSALT QPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSW YQQHPGKAPKLMIYD VSNRPWGVSNRFSGS KFGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSAL YVFGSGTKVTVM	
H2/L2-68 scFv	CAAGCGCAGCTCCAGAGTTCC GAAGGCGGAGTGGTGCAGCCT GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA	523	QAQLQSSEGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKGL	250

	TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC TTCTCATCCTACGGCATGCACT GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA AAGGATTGGAATGGGTGGCCG TGATTTCCTACCGGGGTTTTAA CAAGTACTACGCCGATTCCGT GAAGGGACGGTTTACCATCTC GCGGGACAACTCGAAGAACAC CCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGC CGTGTACTACTGCGGCGGTTC CGGTTACGCGCTCCACGACGA CTATTACGGGCAGGACGTCTG GGGACAGGGCACCCTGGTCAC TGTGTCCTCGTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGTGGTGGCGGCTCA GGCGGCGGCGGCTCAGGTGGT GGAGGATCCCAGTCCGCTCTG ACCCAACCGGCTTCCGTGAGC GGAAGCCCCGGACAGTCCATT ACTATCAGCTGTACCGGCACC TCCTCCGACGTCGGTGGATAC AACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCA AAGCTCATGATCTACGACGTG TCGAACAGACTGAGCGGTGTG TCCAATCGCTTTTCGGGCTCCA AGTTCGGAAACACGGCCTCAC TGACTATCTCGGGACTGCAGG CCGAAGATGAAGCCGACTACT ACTGCTCCTCCTACACATCGTC CTCCACTCTGTACGTGTTCGGG TCCGGCACCAAAGTCACTGTG CTG		EWVAVISYRGFNKYY ADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHD DYYGQDVWGQGTLV TVSSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQSALT QPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSW YQQHPGKAPKLMIYD VSNRLSGVSNRFSGSK FGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSSTLY VFGSGTKVTVL	
H2/L2-18	CAAGCGCAGCTCCAGGGGTCC	524	QAQLQGSGGGVVQP	251

scFv	GGAGGCGGAGTGGTGCAGCCT		GRSLRLSCAASGFTFS	
	GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA		SYGMHWVRQAPGKG	
	TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC		LEWVAVISYKGSHKY	
	TTCTCATCCTACGGCATGCACT		YADSVKGRFTISRDNS	
	GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA		KNTLYLQMNSLRAED	
	AAGGATTGGAATGGGTGGCCG		TAVYYCGGSGYALH	
	TGATTTCCTACAAGGGGTCCC		DDYYGLDVWGQGTL	
	ACAAGTACTACGCCGATTCCG		VTVSSSGGGGSGGGG	
	TGAAGGGACGGTTTACCATCT		SGGGGSGGGGSQSAL	
	CGCGGGACAACTCGAAGAACA		TQPASVSGSPGQSITIS	
	CCCTGTACCTCCAAATGAACA		CTGTSSDVGGYNYVS	
	GCCTGCGCGCCGAAGATACTG		WYQQHPGKAPKLMI	
	CCGTGTACTACTGCGGCGGTT		YDVSNRPWGVSNRFS	
	CCGGTTACGCGCTCCACGACG		GSKFGNTASLTISGLQ	
	ACTATTACGGGCTGGACGTCT		AEDEADYYCSSYTSSS	
	GGGGACAGGGCACCCTGGTCA		TLYVFGSGTKVTVL	
	CTGTGTCCTCGTCAGGTGGTG			
	GTGGTTCTGGTGGTGGCGGCT			
	CAGGCGGCGGCGGCTCAGGTG			
	GTGGAGGATCCCAGTCCGCTC			
	TGACCCAACCGGCTTCCGTGA			
	GCGGAAGCCCCGGACAGTCCA			
	TTACTATCAGCTGTACCGGCA			
	CCTCCTCCGACGTCGGTGGAT			
	ACAACTACGTGTCCTGGTATC			
	AGCAGCATCCTGGAAAGGCTC			
	CAAAGCTCATGATCTACGACG			
	TGTCGAACAGACCGTGGGGTG			
	TGTCCAATCGCTTTTCGGGCTC			
	CAAGTTCGGAAACACGGCCTC			
	ACTGACTATCTCGGGACTGCA			
	GGCCGAAGATGAAGCCGACTA			
	CTACTGCTCCTCCTACACCTCG			
	TCCTCCACTCTGTACGTGTTCG			
	GGTCCGGCACCAAAGTCACTG			

	TGCTG			
H2/L2-47 scFv	CAAGTGCAGCTCCAGAGTTCC GAAGGCGGAGTGGTGCAGCCT GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC TTCTCATCCTACGGCATGCACT GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA AAGGATTGGAATGGGTGGCCG TGATTTCCTACAAGGGGTCGA ACAAGTACTACGCCGATTCCG TGAAGGGACGGTTTACCATCT CGCGGGACAACTCGAAGAACA CCCTGTACCTCCAAATGAACA GCCTGCGCGCCGAAGATACTG CCGTGTACTACTGCGGCGGTT CCGGTTACGCGCTCCACGACG ACTATTACGGGCTGGACGTCT GGGGACAGGGCACCCTGGTCA CTGTGTCCTCGTCAGGTGGTG GTGGTTCTGGTGGTGGCGGCT CAGGCGGCGGCGGCTCAGGTG GTGGAGGATCCCAGTCCGCTC TGACCCAACCGGCTTCCGTGA GCGGAAGCCCCGGACAGTCCA TTACTATCAGCTGTACCGGCA CCTCCTCCGACGTCGGTGGAT ACAACTACGTGTCCTGGTATC AGCAGCATCCTGGAAAGGCTC CAAAGCTCATGATCTACGACG TGTCGAACAGACCGTGGGGTG TGTCCAATCGCTTTTCGGGCTC CAAGTTCGGAAACACGGCCTC ACTGACTATCTCGGGACTGCA GGCCGAAGATGAAGCCGACTA CTACTGCTCCTCCTACACCTCG	525	QVQLQSSEGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYKGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHD DYYGLDVWGQGTLV TVSSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQSALT QPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSW YQQHPGKAPKLMIYD VSNRPWGVSNRFSGS KFGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSTL YVFGSGTKVTVL	252

	TCCTCCACTCTGTACGTGTTCG GGTCCGGCACCAAAGTCACTG TGCTG			
H2/L2-20 scFv	CAAGCGCAGCTCCAGAGTTCC GGAGGTGGAGTGGTGCAGCCT GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC GTCTCATCCTACGGCATGCACT GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA AAGGATTGGAATGGGTGGCCG TGATTTCCTACACTGGGTCCAA CAAGTACTACGCCGATTCCGT GAAGGGACGGTTTACCATCTC GCGGGACAACTCGAAGAACAC CCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGC CGTGTACTACTGCGGCGGTTC CGGTTACGCGCTCCACGACGA CTATTACGGGCTGGACGTCTG GGGACAGGGCACCCTGGTCAC TGTGTCCTCGTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGTGGTGGCGGCTCA GGCGGCGGCGGCTCAGGTGGT GGAGGATCCCAGTCCGCTCTG ACCCAACCGGCTTCCGTGAGC GGAAGCCCCGGACAGTCCATT ACTATCAGCTGTACCGGCACC TCCTCCGACGTCGGTGGATAC AACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCA AAGCTCATGATCTACGACGTG TCGAACAGACTGAGGGGTGTG TCCAATCGCTTTTCGGGCTCCA AGTTCGGAAACACGGCCTCAC TGACTATCTCGGGATTGCAGG	526	QAQLQSSGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTVSS YGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHD DYYGLDVWGQGTLV TVSSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQSALT QPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSW YQQHPGKAPKLMIYD VSNRLRGVSNRFSGS KFGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSAL YVFGSGTKVTVL	253

	CCGAAGATGAAGCCGACTACT ACTGCTCCTCCTACACCTCGTC ATCCGCTCTGTACGTGTTCGGG TCCGGCACCAAAGTCACTGTG CTG			
H2/L2-80 scFv	CAAGTGCAGCTCCAGAGTTCC GGAGGCGGAGTGGTGCAGCCT GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC TTCTCATCCTACGGCATGCACT GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA AAGGATTGGAATGGGTGGCCG TGATTTCATACACTGGTTCTAA CAAGTACTACGCCGATTCCGT GAAGGGACGGTTTACCATCTC GCGGGACAACTCGAAGAACAC CCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGC CGTGTACTACTGCGGCGGTTC CGGTTACGCGCTCCACGACGA CTATTACGGGCTGGACGTCTG GGGACAGGGCACCCTGGTCAC TGTGTCCTCGTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGTGGTGGCGGCTCA GGCGGCGGCGGCTCAGGTGGT GGAGGATCCCAGTCCGCTCTG ACCCAACCGGCTTCCGTGAGC GGAAGCCCCGGACAGTCCATT ACTATCAGCTGTACCGGCACC TCCTCCGACGTCGGTGGATAC AACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCA AAGCTCATGATCTACGACGTG TCGAACAGAGCGTGGGGTGTG TCCAATCGCTTTTCGGGCTCCA	527	QVQLQSSGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYTGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDT AVYYCGGSGYALHD DYYGLDVWGQGTLV TVSSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQSALT QPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSW YQQHPGKAPKLMIYD VSNRAWGVSNRFSGS KFGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSAL YVFGSGTKVTVL	254

	AGTTCGGAAACACGGCCTCAC TGACTATCTCGGGACTGCAGG CCGAAGATGAAGCCGACTACT ACTGCTCCTCCTACACCTCGTC CTCCGCTCTGTACGTGTTCGGG TCCGGTACCAAAGTCACTGTG CTG			
H2/L2-83 scFv	CAAGCGCAGCTCCAGGGGTCC GGAGGCGGAGTGGTGCAGCCT GGAAGGAGCCTGCGCCTGTCA TGCGCAGCGTCCGGGTTCACC TTCTCATCCTACGGCATGCACT GGGTCAGACAGGCCCCGGGAA AAGGATTGGAATGGGTGGCCG TGATTTCCTATAAGGGTTCCAA CAAGTACTACGCCGATTCCGT GAAGGGACGGTTTACCATCTC GCGGGACAACTCGAAGAACAC CCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGC CGTGTACTACTGCGGCGGTTC CGGTTACGCGCTCCACGACGA CTATTACGGGCTGGACGTCTG GGGACAGGGCACCCTGGTCAC TGTGTCCTCGTCAGGTGGTGGT GGTTCTGGTGGTGGCGGCTCA GGCGGCGGCGGCTCAGGTGGT GGAGGATCCCAGTCCGCTCTG ACCCAACCGGCTTCCGTGAGC GGAAGCCCCGGACAGTCCATT ACTATCAGCTGTACCGGCACC TCCTCCGACGTCGGTGGATAC AACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCA AAGCTCATGATCTACGAAGTG	528	QAQLQGSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTFS SYGMHWVRQAPGKG LEWVAVISYKGSNKY YADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAED TAVYYCGGSGYALH DDYYGLDVWGQGTL VTVSSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQSAL TQPASVSGSPGQSITIS CTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMI YEVSNRLRGVSNRFS GSKFGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSYTSSS TLYVFGSGTKVTVL	255

	TCGAACAGATTGAGAGGTGTG TCCAATCGCTTTTCGGGCTCCA AGTTCGGAAACACGGCCTCAC TGACTATCTCGGGACTGCAGG CCGAAGATGAAGCCGACTACT ACTGCTCCTCCTACACCTCGTC CTCCACTCTGTACGTGTTCGGG TCCGGCACCAAAGTCACTGTG CTG			

ТАБЛИЦА 14

Сводные данные значений MFI из анализа методом проточной цитометрии одиночного клона

Клон	20 нМ BCMA	900 пМ BCMA	без антигена
H2/L2-88	4481,8	6441,1	129,5
H2/L2-36	6428,4	5589,8	44,8
H2/L2-34	10368,2	6053,3	68,1
H2/L2-68	16176,2	7375,8	207
H2/L2-18	19873,6	7184,8	73,3
H2/L2-47	14182,2	5931,1	43,2
H2/L2-20	20664,5	7034,2	37,2
H2/L2-80	17949,9	6535,9	71,1
H2/L2-83	10670,6	4880,2	123,6

На фиг. 4 подчеркнуты различия CDRH2 между исходным PI-61 и отобранными клонами. Представляет интерес положение 59 (нумерация по IMGT), которое в виде аспартата в исходной последовательности образует часть потенциального сайта изомеризации аспартата. В идентифицированных последовательностях оно было подвержено мутации с заменой в основном на аргинин или треонин.

На фиг. 5 показаны дополнительные мутации в CDRL2 идентифицированных клонов по сравнению с исходным PI-61. В положении 56 (нумерация по IMGT) в некоторых последовательностях произошла мутация с заменой аспартата на глутамат. Большинство последовательностей имеют мутацию с заменой пролина на лейцин в положении 61. Кроме того, в положении 62 произошла мутация с заменой серина либо на аргинин, либо на триптофан в большинстве идентифицированных последовательностей.

Условия скрининга для всех шести циклов приведены в таблице 15.

ТАБЛИЦА 15

Скрининг дрожжевых библиотек CDR L2 и CDR L2/H2							
Цикл	**Метод**	**Библиотека**	**Кол-во входных клеток**	**Мишень**	**Концентрация антигена**	**Время мечения (мин)**	**Время диссоциации (мин)**
1	MACS	L2	5,00E+09	BCMA человека	10 нМ		
2	MACS	L2/H2	5,00E+09	BCMA человека	25 нМ		
3	MACS	L2/H2	1,00E+09	BCMA макака-крабоеда	1 нМ		
4	FACS	L2/H2	7,50E+07	BCMA человека	250 рМ		
5	FACS	L2/H2	2,50E+07	BCMA макака-крабоеда	100 рМ		
6	FACS	L2/H2	2,50E+07	BCMA человека	2,5 нМ	2	120

8.2.3. Конструирование и скрининг библиотеки 2: Варианты CDR H3.1

N-концевую половину CDR H3 из PI-61 выбирали для мутагенеза, поскольку она содержала участки, отличные от зародышевой линии человека, и участки CDR H3 обычно важны для контактов с антигеном. Библиотеку ДНК (далее именуемую H3.1) конструировали с мутациями в положениях 107-112.2 (SGYALHD (SEQ ID NO:530)) (нумерация по IMGT) CDR-H3. Выходные данные из библиотеки 1 использовали в качестве входных данных для создания этой библиотеки, чтобы гарантировать, что все идентифицированные последовательности имеют мутации для удаления потенциального сайта изомеризации аспартата, который присутствовал в исходном CDRH2 PI-61.

ДНК scFv из выхода H2/L2 амплифицировали, модифицировали библиотекой H3.1, объединяли с векторной ДНК из вектора экспрессии дрожжей pYUNBC4 и электропорировали в дрожжи для обеспечения гомологичной рекомбинации и сборки конечной библиотеки.

Скрининг библиотеки 2 проводили практически так же, как скрининг библиотеки 1 (см. выше). Процедура сортировки и вторичные реагенты были по сути одинаковыми, за исключением количества циклов и порядка чередования антигенов между циклами. Используемые концентрации антигена, время ассоциации и время диссоциации также различались и перечислены в таблице 16.

ТАБЛИЦА 16

Скрининг дрожжевой библиотеки CDR H3.1

Цикл	Метод	Кол-во входных клеток	Мишень	Концентрация антигена	Время мечения (мин)	Время диссоциации (мин)
1	MACS	2,00E+09	BCMA макака-крабоеда	4 нМ	2	90
2	FACS	5,00E+07	BCMA человека	250 рМ	2	105
3	FACS	2,00E+07	BCMA макака-крабоеда	100 рМ	1	180
4	FACS	2,00E+07	BCMA человека	400 рМ	30	900

8.2.4. Конструирование и скрининг библиотеки 3: Варианты CDR H3.2

С-концевую половину CDR H3 из PI-61 также выбирали для мутагенеза, поскольку она содержала участки, отличные от зародышевой линии человека, и участки CDR H3 обычно важны для контактов с антигеном. Библиотеку ДНК (далее именуемую H3.2) конструировали с мутациями в положениях 112.1-117 (DYYGLDV (SEQ ID NO:531)) (нумерация по IMGT) CDR H3. Выходные данные библиотеки 1 использовали в качестве входных данных для создания этой библиотеки, чтобы гарантировать, что все идентифицированные последовательности имеют мутации для удаления потенциального сайта изомеризации аспартата, который присутствовал в исходном CDRH2 PI-61.

ДНК scFv из выхода H2/L2 амплифицировали, модифицировали библиотекой H3.2, объединяли с векторной ДНК из вектора экспрессии дрожжей pYUNBC4 и электропорировали в дрожжи для обеспечения гомологичной рекомбинации и сборки конечной библиотеки.

Скрининг библиотеки 3 проводили практически так же, как скрининг библиотеки 1 (см. выше). Процедура сортировки и вторичные реагенты были по сути одинаковыми, за исключением количества циклов и порядка чередования антигенов между циклами. Используемые концентрации антигена, время ассоциации и время диссоциации также различались и перечислены в таблице 17.

ТАБЛИЦА 17

Скрининг дрожжевой библиотеки CDR H3.1

Цикл	Метод	Кол-во	Мишень	Концентрация	Время	Время

		входных клеток		**антигена**	**мечения (мин)**	**диссоциации (мин)**
1	MACS	2,00E+09	BCMA человека	9 нМ	5	120
2	FACS	5,00E+07	BCMA макака-крабоеда	200 рМ	2	105
3	FACS	2,00E+07	BCMA человека	200 рМ	1,5	90
4	FACS	2,00E+07	BCMA макака-крабоеда	100 рМ	2	120
5	FACS	2,00E+07	BCMA человека	100 нМ	30	900

8.3. Пример 3. Скрининг библиотек с созревшей аффинностью с использованием анализов активации

8.3.1. Краткий обзор

Пулы антител к BCMA с созревшей аффинностью идентифицировали в примере 2, но эти антитела отображались на поверхности дрожжей в виде scFv. Одним из терапевтических применений этих последовательностей антител может быть использование биспецифических антител для перенаправления цитотоксичности Т-клеток в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих BCMA. Чтобы оценить применимость этих последовательностей антител в качестве биспецифических антител, последовательности вариабельного домена клонировали в формат гетеродимерного биспецифического антитела (фиг. 6), экспрессировали в клетках HEK 293 и протестировали в отношении способности связывать BCMA на опухолевых клетках и способности активировать Т-клетки в зависимости от мишени с помощью анализа репортерного гена люциферазы Jurkat NFAT luciferase (JNL).

8.3.2. Котрансфекция и экспрессия CD3

Пулы библиотек H3.1 и H3.2 из примера 2 преобразовывали в формат Fab и субклонировали в бицистронный вектор IgG с гетеродимерным Fc (фиг. 6). При котрансфекции с аналогичным вектором, содержащим scFv к CD3, слитый с гетеродимерным Fc, экспрессия этих клонов дает гетеродимерные биспецифические антитела с Fab к BCMA на первой тяжелой цепи и scFv к CD3 на второй тяжелой цепи (фиг. 6). Смесь двух векторов в соотношении 1:1 при общей концентрации ДНК 1 мкг/мл смешивали с 3 мкг/мл PEI (40K линейный, Polysciences, Уоррингтон, Пенсильвания, США), добавляли к клеткам Expi293 (Invitrogen) и выращивали в течение пяти дней при

37°C/8% углекислого газа со встряхиванием для получения биспецифических антител. После экспрессии клетки осаждали центрифугированием, а затем кондиционированную среду осветляли фильтрацией с помощью фильтра с размером пор 0,45 мкм. Эту осветленную кондиционированную среду использовали непосредственно в анализах активации JNL.

8.3.3. Анализы активации JNL

Используемые клетки-мишени представляли собой сконструированную клеточную линию 300-19 (Университет Тафтса, Бостон, Массачусетс, США), сверхэкспрессирующую конструкцию BCMA макака-крабоеда. Их предварительно смешивали с репортерными клетками JNL в RPMI (Invitrogen) + 10% фетальной бычьей сыворотки (VWR Seradigm, Рэднор, Пенсильвания, США) + 2 мМ L-глутамина и добавляли в каждую лунку 384-луночных белых планшетов для культур ткани. Для каждого 96-луночного планшета с образцами устанавливали один 384-луночный тестовый планшет. Кондиционированную среду, содержащую тестируемые антитела, разводили в RPMI, и каждый образец добавляли в четыре лунки в соответствующем содержащем клетки тестовом планшете в конечных разведениях 1:10, 1:100, 1:1000 и 1:10000. Тестовые планшеты инкубировали в течение пяти часов при 37°C/5% углекислого газа, чтобы произошла управляемая NFAT экспрессия люциферазы. Тестовые планшеты уравновешивали до комнатной температуры, а затем в каждую лунку добавляли One-Glo (Promega, Мадисон, Висконсин, США) в разведении 1:1. Планшеты инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем считывали на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer) с использованием фильтра Luminescence 700. Использовали средние концентрации антител и данные подгоняли с использованием GraphPad Prism и уравнения Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogEC50-X))) для получения приблизительных значений EC50 для каждого образца. 94 лучших клона, оцененных по приблизительным значениям EC50, секвенировали, и после отбрасывания нежелательных последовательностей CDR (цистеины, предполагаемые сайты модификации и т. д.) 72 клона отбирали для повторного тестирования. Второй анализ был аналогичен первому, за исключением того, что каждый клон тестировали отдельно с использованием клеточных линий, сверхэкспрессирующих BCMA как человека, так и макака-крабоеда. Кроме того, для каждого образца антитела использовали восьмиэтапную серию трехкратных разведений с максимальной приблизительной концентрацией 4000 пМ и минимальной концентрацией 1,83 пМ. Эти данные снова подгоняли с использованием того же уравнения, и для масштабирования и дополнительного тестирования отбирали лучшие клоны, которые продемонстрировали высокую эффективность активации как с BCMA человека, так и с BCMA макака-крабоеда (таблица 18). Нуклеотидные и аминокислотные последовательности VH и VL для клонов показаны в таблице 19.

ТАБЛИЦА 18

Эффективность выбранных совпадений в анализах активации JNL в отношении

клеточных линий, экспрессирующих BCMA человека и макака-крабоеда		
клон	**EC50 человека (M)**	**EC50 макака-крабоеда (M)**
H3-1	4,1E-10	8,4E-11
H3-2	2,7E-10	1,2E-10
H3-3	3,8E-10	1,5E-10
H3-4	3,6E-10	1,7E-10
H3-5	3,3E-10	2,6E-10
H3-6	4,8E-10	3,0E-10
H3-7	2,0E-10	3,2E-10
H3-8	3,3E-10	3,9E-10
H3-9	4,1E-10	4,1E-10
H3-10	3,5E-10	4,1E-10
H3-11	3,1E-10	4,1E-10
H3-12	4,9E-10	4,2E-10
H3-13	3,0E-10	4,7E-10
H3-14	3,0E-10	4,7E-10
H3-15	4,0E-10	4,8E-10
H3-16	3,7E-10	4,9E-10
H3-17	3,4E-10	5,0E-10

ТАБЛИЦА 19

Название	**Последовательность ДНК**	**SEQ ID NO:**	**Последовательность зрелого белка**	**SEQ ID NO:**
H3-1 VH	CAAGTGCAGCTCCAGGGGTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GATGCCCACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG	532	QVQLQGSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAH KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDQYKPVDVW GQGTLVTVSS	235

	CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG			
H3-1 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTAAGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	533	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	204
H3-2 VH	CAAGCGCAGCTCCAGGAGTCCGA AGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGAG GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACAAT GATTTGAACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACTTCCAGGAT CCAACAGATGTCTGGGGACAGGG	534	QAQLQESEGGVVQP GGSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNDLN KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDFQDPTDVWG QGTLVTVSS	236

	CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG			
H3-2 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTAAGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	533	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	204
H3-3 VH	CAAGTGCAGCTCCAGAGTTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCGTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACAGT GGGTCCAACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	535	QVQLQSSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTV SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYSGSNK YYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGGSGY ALHDQYKPVDVWG QGTLVTVSS	237
H3-3 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG	536	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA	204

	GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAGGTGTCGA ACAGACTGAGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG		PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	
H3-4 VH	CAAGTGCAGCTCCAGGGGTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GATGCCCACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	532	QVQLQGSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAH KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDQYKPVDVW GQGTLVTVSS	235
H3-4 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA	537	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSALYVFGSG	203

	ACAGACTGAGAGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCATCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCTACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCACTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG		TKVTVL	
H3-5 VH	CAAGTGCAGCTCCAGGGTTCCGG AGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACACTG GGGCCAACAAGTACTACGCCGAT TCCGTGAAGGGACGGTTTACCAT CTCGCGGGACAACTCGAAGAACA CCCTGTACCTCCAAATGAACAGC CTGCGCGCCGAAGATACTGCCGT GTACTACTGCGGCGGTTCTGGTTA TAACTTGCACGATGACTATTACG GGCTGGACGTCTGGGGACAGGGC ACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	538	QVQLQGSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYTGAN KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YNLHDDYYGLDVW GQGTLVTVSS	238
H3-5 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAGGTGTCGA ACAGACTGAGGGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG	539	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLSGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	202

	CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCACTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG			
H3-6 VH	CAAGCGCAGCTCCAGAGGTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GATGCCCACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	540	QAQLQRSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAH KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDQYKPVDVW GQGTLVTVSS	239
H3-6 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTAAGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	533	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSALYVFGSG TKVTVL	203

H3-7 VH	CAAGTGCAGCTCCAGAGTTCCGA AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTATCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACACTG GGTCCAATAAGTACTACGCCGAT TCCGTGAAGGGACGGTTTACCAT CTCGCGGGACAACTCGAAGAACA CCCTGTACCTCCAAATGAACAGC CTGCGCGCCGAAGATACTGCCGT GTACTACTGCGGCGGTTCTGGTTA TGAATTCCACGAAGACTATTACG GGCTGGACGTCTGGGGACAGGGC ACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	541	QVQLQSSEGGVVQP GRSLRLSCAASGFTL SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYTGSNK YYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGGSGY EFHEDYYGLDVWGQ GTLVTVSS	240
H3-7 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTGAGGGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTCT GGACTGCAGGCCGAAGATGAAGC CGACTACTACTGCTCCTCCTACAC CACGTCCTCCACTCTGTACGTGTT CGGGTCCGGCACCAAAGTCACTG TGCTG	542	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	204
H3-8 VH	CAAGCGCAGCTCCAGGGGTCCGA AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC	543	QAQLQGSEGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAH	241

	TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GATGCCCACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG		KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDQYKPVDVW GQGTLVTVSS	
H3-8 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAGGTGTCGA ACAGACTGAGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCACTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	544	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	204
H3-9 VH	CAAGTGCAGCTCCAGGGGTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GATGCCCACAAGTACTACGCCGA	532	QVQLQGSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAH KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDQYKPVDVW	235

	TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG		GQGTLVTVSS	
H3-9 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTAAGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	533	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEAYYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	210
H3-10 VH	CAAGTGCAGCTCCAGAGTTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACAAT GATTTGAACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG	545	QVQLQSSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNDLN KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YEFQGDYYGLDVWG QGTLVTVSS	242

	TGTACTACTGCGGCGGTTCTGGTT ATGAATTCCAGGGTGACTATTAC GGGCTGGACGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG			
H3-10 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTGAGGGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCACTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	546	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	204
H3-11 VH	CAAGTGCAGCTCCAGAGTTCCGA AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACAAT GATGCCAACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCTGGTT ATGAATTGAGAGATGACTATTAC GGGCTGGACGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	547	QVQLQSSEGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYNDAN KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YELRDDYYGLDVWG QGTLVTVSS	243

H3-11 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAGGTGTCGA ACAGACTGAGAGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCACTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	548	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	204
H3-12 VH	CAAGCGCAGCTCCAGAGTTCCGA AGGCGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGTCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GAGTCCAACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCTGGTT ATGAAGTCGATCAGGACTATTAC GGGCTGGACGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	549	QAQLQSSEGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDESNK YYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGGSGY EVDQDYYGLDVWG QGTLVTVSS	244
H3-12 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA	550	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV	204

	TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAGGTGTCGA ACAGACTGCGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCACACTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG		SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	
H3-13 VH	CAAGTGCAGCTCCAGGAGTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GATGCCCACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	551	QVQLQESGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAH KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDQYKPVDVW GQGTLVTVSS	245
H3-13 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTAAGCGGTGTGTCCAAT	533	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLRGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLYVFGSGT KVTVL	204

	CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG			
H3-14 VH	CAAGTGCAGCTCCAGGGGTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCTTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCCTACGAT GATGCCCACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAACTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCCGGTT ACGCGCTCCACGACCAGTATAAG CCAGTCGATGTCTGGGGACAGGG CACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	532	QVQLQGSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAH KYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGGSG YALHDQYKPVDVW GQGTLVTVSS	235
H3-14 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAAGTGTCGA ACAGACTAAGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA	533	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLSGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSALYVFGSG TKVTVL	211

	CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG			
H3-15 VH	CAAGTGCAGCTCCAGGGTTCCGG AGGTGGAGTGGTGCAGCCTGGAA GGAGCCTGCGCCTGTCATGCGCA GCGTCCGGGTTCACCGTCTCATCC TACGGCATGCACTGGGTCAGACA GGCCCCGGGAAAAGGATTGGAAT GGGTGGCCGTGATTTCATACGAT GATGCCAACAAGTACTACGCCGA TTCCGTGAAGGGACGGTTTACCA TCTCGCGGGACAGCTCGAAGAAC ACCCTGTACCTCCAAATGAACAG CCTGCGCGCCGAAGATACTGCCG TGTACTACTGCGGCGGTTCTGGTT ATGCTTATGATGGTGACTATTACG GGCTGGACGTCTGGGGACAGGGC ACCCTGGTCACTGTGTCCTCG	552	QVQLQGSGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTV SSYGMHWVRQAPGK GLEWVAVISYDDAN KYYADSVKGRFTISR DSSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCGGSGY AYDGDYYGLDVWG QGTLVTVSS	246
H3-15 VL	CAGTCCGCTCTGACCCAACCGGC TTCCGTGAGCGGAAGCCCCGGAC AGTCCATTACTATCAGCTGTACCG GCACCTCCTCCGACGTCGGTGGA TACAACTACGTGTCCTGGTATCAG CAGCATCCTGGAAAGGCTCCAAA GCTCATGATCTACGAGGTGTCGA ACAGACTGCGCGGTGTGTCCAAT CGCTTTTCGGGCTCCAAGTTCGGA AACACGGCCTCACTGACTATCTC GGGACTGCAGGCCGAAGATGAAG CCGACTACTACTGCTCCTCCTACA CCTCGTCCTCCGCTCTGTACGTGT TCGGGTCCGGCACCAAAGTCACT GTGCTG	553	QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKA PKLMIYEVSNRLGGV SNRFSGSKFGNTASL TISGLQAEDEADYYC SSYTSSSALYVFGSG TKVTVL	212

Эти идентифицированные клоны, которые имеют значение EC50 500 пМ или ниже

в анализе активации JNL в отношении BCMA как человека, так и макака-крабоеда, представляют заметное улучшение по сравнению с первоначально идентифицированным клоном PI-61. Этот исходный клон характеризовался приблизительными аффинностями 34 нМ к BCMA человека и 240 нМ к BCMA макака-крабоеда.

На фиг. 7 показаны участки CDR H2 идентифицированного и исходного клонов. Особо следует отметить, что сайт вероятной изомеризации аспартат-глицин с в положениях 59 и 62 (нумерация по IMGT) CDRH2 заменен несколькими парами аминокислот, чаще всего аспартат-аспартат. Кроме того, положение 63 подвергли мутации с заменой серина на аланин в большинстве зрелых совпадений.

На фиг. 8 показаны участки CDR L2 идентифицированного и исходного клонов. Все идентифицированные клоны проявляют мутацию с заменой аспартата на глутамат в положении 56 и мутацию с заменой пролина на лейцин в положении 61. Кроме того, в большинстве клонов присутствовала мутация с заменой серина на аргинин в положении 62.

На фиг. 9 показаны участки CDR H3 идентифицированного и исходного клонов. Несколько мутаций обогащены в улучшенных клонах, в том числе замена аланина на глутамат в положении 110, замена аспартата на глутамин в положении 111c и мутация тирозин-глицин-лейцин на лизин-пролин-валин в положениях 113-115.

8.4. Пример 4: Выделение антител к BCMA с использованием фагового дисплея

8.4.1. Получение исходного клона R1F2

Пэннинг проводили путем покрытия гранул со стрептавидином биотинилированными белками BCMA (BCMA человека и BCMA макака-крабоеда (Ag)). Гранулы, покрытые антигенами, промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с 0,05% Tween 20 (PBST) и блокировали 2% бычьим сывороточным альбумином (BSA). Фаговые библиотеки блокировали с помощью 2% BSA и предварительно адсорбировали на пустых гранулах со стрептавидином для удаления фагов, которые связываются со стрептавидином. Блокированные и предварительно адсорбированные фаговые библиотеки добавляли к гранулам, покрытым Ag, и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре с перемешиванием. Неспецифически связанные фаги промывали посредством нескольких стадий промывки. Специфически связанные фаги элюировали с гранул со стрептавидином посредством добавления глицина с pH 2. Элюат переносили в культуру E. coli TG1 для фагового заражения. После инкубации при 37°C в течение 45 минут культуры центрифугировали; осадки бактерий ресуспендировали в свежей среде и высевали на чашки с агаром с ампициллином и инкубировали при 37°C в течение ночи. Колонии из каждого пула соскребали с планшетов и использовали для получения глицериновых растворов или непосредственно использовали для восстановления фага, поликлональной амплификации фага и для осаждения фага.

Новые фаговые частицы, представляющие Fab-фрагменты на своей поверхности, получали для каждого цикла отбора. Для каждого фагового препарата 12 мл 2x среды YT/ампициллин/глюкоза инокулировали бактериями из соответствующей библиотеки (как

описано в предыдущем абзаце) или ее глицериновым раствором, в результате чего значение OD_{600} составляло 0,1-0,2. Культуры встряхивали в течение 60-90 минут при 120 об/мин при 37°C до достижения OD_{600} 0,45-0,55. Затем к бактериальной культуре добавляли хелперный фаг при множественности заражения 20 с последующей инкубацией в течение 30 минут при 37°C без встряхивания, а затем в течение 30 минут при 37°C со встряхиванием при 160 об/мин. Бактерии центрифугировали и супернатант, содержащий хелперный фаг, отбрасывали. Инфицированные фагом бактерии ресуспендировали в 20 мл 2x среды YT/Amp/Kan/IPTG и инкубировали в течение ночи при 25°C со встряхиванием при 120 об/мин. На следующий день бактерии из ночной культуры осаждали и собирали супернатант, содержащий Fab-презентирующий фаг. Осаждение фага проводили посредством добавления 1/5 общего объема предварительно охлажденного PEG/NaCl к фагосодержащему супернатанту. Образец инкубировали в течение не менее 30 минут на льду, пока облака осаждающегося фага не становились видимыми. Осажденные фаги центрифугировали и ресуспендировали в PBS. Очищенные фаги использовали для последующего цикла пэннинга.

Пулы пэннинга из последнего цилка субклонировали в бактериальный вектор экспрессии, и полученную культуру высевали на чашки с агаром для отбора одиночной колонии. Одиночные клоны отбирали из планшетов с агаром в лунки 2 микротитрационных планшетов (в двух повторностях), мастер-планшета и дочернего планшета. Лунки мастер-планшета предварительно заполняли средой 2xYT, содержащей ампициллин и низкую концентрацию глюкозы. После разрастания в эти планшеты добавляли глицерин и хранили при -80°C. Дочерние планшеты предварительно заполняли индукционной средой (2xYT, содержащая ампициллин, и IPTG). Планшеты инкубировали при 30°C и встряхивали в течение ночи для экспрессии Fab. На следующий день экспрессионные культуры лизировали добавлением лизоцимного буфера.

Иммуноферментный анализ (ELISA) использовали для тестирования связывания Fab (в неочищенных бактериальных лизатах) с рекомбинантными полноразмерными Ag BCMA. Биотинилированные антигены захватывали посредством покрытых нейтравидином планшетов. Планшеты промывали с помощью PBST и блокировали с помощью 2% BSA. Бактериальные лизаты (содержащие Fab) добавляли в планшеты после инкубации и промывания для удаления неспецифического связывания, связанные Fab обнаруживали с помощью антитела к Fab-HRP (пероксидаза хрена). После инкубации и нескольких промывок добавляли субстрат, и проявление цвета останавливали добавлением 0,5 н. HCl. Сигнал (поглощение) измеряли при 450 нм.

Аффинность Fab к его антигену можно повышать с помощью подхода итеративной оптимизации CDR, вводя предварительно созданные библиотеки кассет созревания CDR, в то время как каркасные участки остаются незатронутыми. Клонирование библиотек созревания выполняли в векторе, кодирующем исходные Fab-фрагменты. Для клона R1F2 создавали три библиотеки; 2 библиотеки для CDR3 легкой цепи (CDR-L3), представляющие 2 разные длины CDR-L3, и одну библиотеку для CDR-H2 тяжелой цепи.

Соответствующий CDR удаляли из исходного клона фрагментом рестрикции и заменяли нерелевантной последовательностью для уменьшения фона исходного клона. На второй стадии нерелевантную последовательность удаляли и заменяли спектром фрагментов ДНК, содержащих требуемые различные CDR, путем реакции лигирования. Смесь для лигирования электропорировали в бактериальные клетки (TG1F`) для амплификации библиотеки.

Пэннинг созревших библиотек проводили, как описано выше, с повышенной жесткостью на стадиях промывания. Скрининг проводили с помощью ELISA, как описано выше, с использованием низких концентраций антигена, чтобы отличить профиль улучшенных клонов от исходного профиля (фиг. 10). Отобранные клоны повторно помещали в компрессионные планшеты и секвенировали для определения уникальности и для последующих анализов.

8.4.2. Характеристика зрелых человеческих антител к BCMA

Для определения аффинности уникальных клонов к белкам BCMA использовали биослойную интерферометрию (BLI). Наконечники со стрептавидином (ForteBio) покрывали биотинилированным антигеном, Fab-содержащие бактериальные лизаты разбавляли в связывающем буфере, и покрытые антигеном наконечники погружали в лизаты для измерения связывания/ассоциации (скорость ассоциации). После этого наконечники погружали в буфер для контроля диссоциации (скорость диссоциации). Расчеты кажущейся KD выполняли с использованием запатентованного аналитического программного обеспечения Fortebio. Идентифицировали много клонов с улучшенными аффинностями по сравнению с исходным R1F2 (фиг. 11 и фиг. 12; таблица 20) и впоследствии их субклонировали в биспецифический формат для анализов получения и функционирования.

ТАБЛИЦА 20

Клон	Описание	Последовательность зрелого белка	SEQ ID
R1F2	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1	QSISSY	4

	(IMGT)		
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 01	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSSPLT	53
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSSPLTFGQGTKVEIK	191
PALF 03	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ	213

		APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYGSPPT	55
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYGSPPTFGQGTKVEIK	193
PALF 04	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)		
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYDSPLTFGQGTKVEIK	194
PALF 05	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2	ISGSGGST	92

	(IMGT)		
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYYSPLT	57
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYYSPLTFGQGTKVEIK	195
PALF 06	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYYAPLT	58
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED	196

		FATYYCQQSYYAPLTFGQGTKVEIK	
PALF 07	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYASPLT	59
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYASPLTFGQGTKVEIK	197
PALF 08	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6

	CDR L3 (IMGT)	QQSYGSPLT	60
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYGSPLTFGQGTKVEIK	198
PALF 09	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGST	92
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	213
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYDAPLT	61
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYDAPLTFGQGTKVEIK	199
PALF 11	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISESGGRA	93
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISESGGRAAYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	214

	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 12	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGRA	94
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGRAAYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQG TLVTVSS	215
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 13	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)		
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25

	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISESGDVEAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	216
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 14	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISESGDVE	95
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISEAGETTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	217
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 15	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13

	CDR H2 (IMGT)	ISEHGHYT	96
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISEHGHYTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	218
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF16	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGHTA	97
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGHTAAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS	219
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP	192

		GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	
PALF 17	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGRTH	98
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGRTHAYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	220
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 18	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISAEGGVR	99
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISAEGGVRAYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQG TLVTVSS	221
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2	AAS	6

	(IMGT)		
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 19	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGGTT	100
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGGTTAYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT LVTVSS	222
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192
PALF 20	CDR H1 (IMGT)	GFTFSSYA	13
	CDR H2 (IMGT)	ISGSGATT	101
	CDR H3 (IMGT)	ARREWWYDDWYLDY	25
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAISGSGATTAYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARREWWYDDWYLDYWGQGT	223

		LVTVSS	
	CDR L1 (IMGT)	QSISSY	4
	CDR L2 (IMGT)	AAS	6
	CDR L3 (IMGT)	QQSYSTPLT	54
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIK	192

8.5. Пример 5: Получение и характеристика биспецифических связывающих молекул к BCMA и к CD3

Антитела PALF01 и PALF11 (пример 4) и H2/L2-20 (пример 2) преобразовали в биспецифический формат, связывающий BCMA и CD3, и полученные биспецифические антитела назвали AB1, AB2 и AB3 соответственно.

8.5.1. Материалы и способы

8.5.1.1. Приведение к зародышевой линии кандидата H2/L2-20 для получения AB3

Все последовательности клона кандидата для последующей характеристики выравнивали с ближайшими к ним зародышевыми линиями человека, чтобы убедиться, что каркасные участки были максимально близки к естественным каркасным участкам, представленным в спектре антител человека. Клоны из примера 4 были на 100% идентичны последовательностям зародышевой линии человека вне CDR и, таким образом, их получали без дополнительных изменений их первичной аминокислотной последовательности. Клон H2/L2-20 имел мутации вне CDR как в вариабельном участке легкой цепи, так и в вариабельном участке тяжелой цепи, и их подвергали мутации до остатков ближайшей зародышевой линии человека для получения конечной последовательности AB3 в рамках синтеза гена конечных конструкций.

8.5.1.2. Получение биспецифических антител IgG1 к BCMA и CD3 в формате "выступы во впадины"

Синтез генов проводила компания ATUM (Ньюарк, Калифорния, США). Синтезировали тяжелые цепи антител к BCMA в виде продуктов слияния вариабельных доменов с константными доменами hIgG1, содержащими мутации типа "впадин" для облегчения гетеродимеризации, а также молчащую мутацию N297A. Плазмиды легкой цепи синтезировали, как описано выше. Плечи антитела к CD3 получали в виде одноцепочечного вариабельного фрагмента, слитого с константными доменами hIgG1, содержащими мутации типа "выступов" для облегчения гетеродимеризации, а также молчащую мутацию N297A. Биспецифические антитела совместно транзиентно экспрессировались в клетках HEK293. Вкратце, трансфекцию выполняли с

использованием PEI Max в качестве реагента для трансфекции. Для осуществления трансфекций в небольших масштабах (< 5 л) клетки выращивали во встряхиваемых колбах на орбитальном шейкере (115 об./мин) в увлажненном инкубаторе (85%) при 5% CO2. Плазмиды для легких и тяжелых цепей антитела к BCMA, объединяли с плазмидами антитела к CD3, в соотношении 2:2:3 и с PEI при конечном соотношении 1 ДНК: 3 PEI. Использовали 1 мг/л культуры плазмиды для трансфекции при 0,5 миллиона клеток/мл сывороточной среды. После 5 дней экспрессии антитело собирали путем осветления среды посредством центрифугирования и фильтрации. Очистку проводили либо с помощью пакетной аффинной хроматографии с антителом к CH1 (CaptureSelect IgG-CH1 Affinity Matrix, Thermo-Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США), либо с помощью пакетной аффинной хроматографии с белком A (MabSelect®SuRe, GE Healthcare Life Sciences, Уппсала, Швеция). Смолу добавляли в соотношении 1 мл на каждые 100 мл супернатанта и давали возможность связываться в течение периода до 4 часов. В одноразовые колонки загружали супернатант, которому давали возможность стекать под действием силы тяжести, и промывали с помощью 20 CV PBS. Антитело элюировали с помощью 20 CV 20 мМ цитрата, 125 мМ NaCl, 50 мМ сахарозы, pH 3,2. Элюированный белок IgG доводили до pH 5,5 с помощью 1 М цитрата натрия. Если антитело содержало агрегаты, то выполняли препаративную эксклюзионную хроматографию с использованием колонки Hi Load 16/60 с Superdex 200 препаративной чистоты (GE Healthcare Life Sciences, Уппсала, Швеция) в качестве стадии заключительной доочистки.

8.5.1.3. Получение би- и тривалентных связывающих молекул к BCMA и к CD3

Получали бивалентные связывающие молекулы в формате, показанном на фиг. 1C, и тривалентные связывающие молекулы в формате, показанном на фиг. 1H.

Синтез генов выполняли, как описано выше. Синтезировали тяжелые цепи антител к BCMA в виде продуктов слияния вариабельных доменов с константными доменами hIgG1, содержащими мутации L368D/K370S для облегчения гетеродимеризации, а также молчащие мутации E233P/L234V/L235A/G236del/S267K. Плазмиды легкой цепи синтезировали, как описано выше. Плечо антитела к CD3 для бивалентной BBM получали в виде одноцепочечного вариабельного фрагмента, слитого с константными доменами hIgG1, содержащими мутации S364K/E357Q для облегчения гетеродимеризации, а также молчащие мутации E233P/L234V/L235A/G236del/S267K. Плечо антитела к CD3 для тривалентных BBM получали в виде Fab тяжелой цепи антитела к BCMA, слитого с одноцепочечным вариабельным фрагментом CD3, слитого с константными доменами hIgG1, содержащими мутации S364K/E357Q для облегчения гетеродимеризации, а также молчащие мутации E233P/L234V/L235A/G236del/S267K. BBM совместно транзиентно экспрессировались в клетках HEK293. Вкратце, трансфекцию выполняли с использованием PEI Max в качестве реагента для трансфекции. Для осуществления трансфекций в небольших масштабах (< 5 л) клетки выращивали во встряхиваемых колбах на орбитальном шейкере (115 об./мин) в увлажненном инкубаторе (85%) при 5% CO2. Плазмиды для легких и тяжелых цепей антитела к BCMA, объединяли с плазмидами

антитела к CD3, и с PEI при конечном соотношении 1 ДНК: 3 PEI. Использовали 1 мг/л культуры плазмиды для трансфекции при 0,5 миллиона клеток/мл сывороточной среды. После 5 дней экспрессии BBM собирали путем механического очищения среды посредством центрифугирования и фильтрации. Очистку проводили либо с помощью пакетной аффинной хроматографии с антителом к CH1 (CaptureSelect IgG-CH1 Affinity Matrix, Thermo-Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США), либо с помощью пакетной аффинной хроматографии с белком A (MabSelect®SuRe, GE Healthcare Life Sciences, Уппсала, Швеция). Смолу добавляли в соотношении 1 мл на каждые 100 мл супернатанта и давали возможность связываться в течение периода до 4 часов. В одноразовые колонки загружали супернатант, которому давали возможность стекать под действием силы тяжести, и промывали с помощью 20 CV PBS. BBM элюировали с помощью 20 CV 20 мМ цитрата, 125 мМ NaCl, 50 мМ сахарозы, pH 3,2. Элюированный белок IgG доводили до pH 5,5 с помощью 1 М цитрата натрия. Если BBM содержало агрегаты, то выполняли препаративную эксклюзионную хроматографию с использованием колонки Hi Load 16/60 с Superdex 200 препаративной чистоты (GE Healthcare Life Sciences, Уппсала, Швеция) в качестве стадии заключительной доочистки. Образцы, содержащие гомодимеры, очищали с помощью препаративной катионообменной хроматографии.

8.5.1.4. Последовательности BBM BCMA x CD3

Последовательности аминокислот и ДНК для конструкций, полученных в примере 5, показаны в таблице 21.

ТАБЛИЦА 21A

Бивалентное AB1

(формат 1×1 hBCMA Fab/hCD3 scFv)

	SEQ ID NO	**Последовательность**
Fab к BCMA (PALF01)		
CDR-H1 (Kabat)	11	SYAMS
CDR-H2 (Kabat)	62	AISGSGGSTYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (Chothia)	12	GFTFSSY
CDR-H2 (Chothia)	82	SGSGGS
CDR-H3 (Chothia)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (IMGT)	13	GFTFSSYA
CDR-H2 (IMGT)	92	ISGSGGST
CDR-H3 (IMGT)	25	ARREWWYDDWYLDY
VH	213	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS

		VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	554	GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGGGGTGGA CTGGTGCAGCCGGGAGGTTCCCTCCGGTTGT CATGTGCCGCATCCGGCTTTACTTTCTCTTCC TACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCCCCG GGAAAGGGACTTGAGTGGGTGTCGGCCATC TCCGGTTCCGGGGGATCCACCTACTACGCGG ACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATTTCACG GGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCA AATGAACTCGCTGCGCGCCGAAGATACCGC CGTCTACTACTGCGCGCGGAGGGAATGGTG GTACGACGATTGGTATCTGGACTACTGGGGC CAGGGCACTCTCGTGACCGTGTCCAGC
Тяжелая цепь Fab	555	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEP KSC
ДНК, кодирующая тяжелую цепь	556	GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGGGGTGGA CTGGTGCAGCCGGGAGGTTCCCTCCGGTTGT CATGTGCCGCATCCGGCTTTACTTTCTCTTCC TACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCCCCG GGAAAGGGACTTGAGTGGGTGTCGGCCATC TCCGGTTCCGGGGGATCCACCTACTACGCGG ACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATTTCACG GGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCA AATGAACTCGCTGCGCGCCGAAGATACCGC CGTCTACTACTGCGCGCGGAGGGAATGGTG GTACGACGATTGGTATCTGGACTACTGGGGC CAGGGCACTCTCGTGACCGTGTCCAGCGCTA GCACCAAGGGCCCGTCAGTGTTTCCTCTGGC

		CCCAAGCTCCAAGTCCACCTCCGGTGGTACA GCCGCGTTGGGATGCTTGGTCAAGGACTACT TTCCGGAACCCGTGACCGTGTCCTGGAACTC CGGCGCCCTGACTAGCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGGCTGTATT CCCTCTCGTCCGTGGTCACCGTGCCGTCCTC ATCCCTGGGAACCCAGACCTACATTTGCAAC GTGAACCACAAGCCGTCAGACACCAAGGTG GACAAGAAGGTGGAGCCGAAGTCCTGC
CDR-L1 (Kabat)	2	RASQSISSYLN
CDR-L2 (Kabat)	5	AASSLQS
CDR-L3 (Kabat)	53	QQSYSSPLT
CDR-L1 (Chothia)	3	SQSISSY
CDR-L2 (Chothia)	6	AAS
CDR-L3 (Chothia)	73	SYSSPL
CDR-L1 (IMGT)	4	QSISSY
CDR-L2 (IMGT)	6	AAS
CDR-L3 (IMGT)	53	QQSYSSPLT
VL	191	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFG QGTKVEIK
ДНК, кодирующая VL	557	GACATTCAGATGACTCAGTCCCCGTCCTCCT TGTCCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCATCGCAGAGCATCTCTTCA TACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGA AAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCGGCCA GCAGCCTTCAGTCCGGCGTGCCATCAAGGTT CAGCGGATCGGGTTCGGGCACCGATTTTACT CTGACCATTAGCTCCCTGCAACCCGAGGACT TCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTCCTACTC CTCCCCGCTGACCTTCGGACAAGGGACCAA AGTCGAAATCAAG
Легкая цепь Fab	503	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN

		WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая легкую цепь	558	GACATTCAGATGACTCAGTCCCCGTCCTCCT TGTCCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCATCGCAGAGCATCTCTTCA TACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGA AAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCGGCCA GCAGCCTTCAGTCCGGCGTGCCATCAAGGTT CAGCGGATCGGGTTCGGGCACCGATTTTACT CTGACCATTAGCTCCCTGCAACCCGAGGACT TCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTCCTACTC CTCCCCGCTGACCTTCGGACAAGGGACCAA AGTCGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTG TGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
scFv к CD3 (~30нМ) **(CD3-23)**		
CDR-H1 (Kabat)	305	TYAMN
CDR-H2 (Kabat)	338	RIRSKANNYATYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	360	HGNFGDSYVSWFAY

CDR-H1 (Chothia)	378	GFTFSTY
CDR-H2 (Chothia)	559	RSKANNYA
CDR-H3 (Chothia)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (IMGT)	560	GFTFSTYA
CDR-H2 (IMGT)	561	IRSKANNYAT
CDR-H3 (IMGT)	562	VRHGNFGDSYVSWFAY
VH	293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTY AMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVS S
ДНК, кодирующая VH	563	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGA TTGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGA GTTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCAC CTACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCT GGAAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATC CGGTCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACT ATGCCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCAT CTCCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTA CCTCCAAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGAT ACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGACACGGC AACTTCGGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTG CCTACTGGGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGT GTCATCA
CDR-L1 (Kabat)	315	GSSTGAVTTSNYAN
CDR-L2 (Kabat)	326	GTNKRAP
CDR-L3 (Kabat)	361	ALWYSNHWV
CDR-L1 (Chothia)	374	STGAVTTSNY
CDR-L2 (Chothia)	387	GTN
CDR-L3 (Chothia)	403	WYSNHW
CDR-L1 (IMGT)	564	TGAVTTSNY
CDR-L2 (IMGT)	565	GTNKRAPGVP
CDR-L3 (IMGT)	361	ALWYSNHWV
VL	286	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTS

		NYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPAR FSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS NHWVFGGGTKLTVL
ДНК, кодирующая VL	566	CAGGCTGTGGTCACCCAGGAACCCTCCCTGA CTGTGTCCCCGGGAGGAACCGTGACACTGA CTTGTGGCAGCTCCACCGGAGCCGTGACCAC CTCCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAAAA GCCAGGAAAGTCCCCTAGGGGGCTGATCGG TGGCACGAACAAGCGGGCACCTGGAGTGCC TGCCCGATTCTCGGGTAGCCTGCTGGGGGGA AAAGCCGCCCTGACCATTTCGGGCGCTCAGC CAGAGGACGAAGCCGACTATTACTGCGCAC TCTGGTACTCCAACCACTGGGTGTTCGGTGG AGGCACCAAGCTGACCGTGCTG
Линкер	479	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
scFv (VH-линкер-VL)	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTY AMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTK LTVL
ДНК scFv	567	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGA TTGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGA GTTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCAC CTACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCT GGAAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATC CGGTCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACT ATGCCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCAT CTCCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTA CCTCCAAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGAT ACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGACACGGC AACTTCGGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTG

		CCTACTGGGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGT GTCATCAGGAAAGCCAGGCTCGGGGAAGCC TGGCTCCGGAAAGCCTGGGAGCGGAAAGCC GGGATCGCAGGCTGTGGTCACCCAGGAACC CTCCCTGACTGTGTCCCCGGGAGGAACCGTG ACACTGACTTGTGGCAGCTCCACCGGAGCCG TGACCACCTCCAACTACGCCAACTGGGTGCA GCAAAAGCCAGGAAAGTCCCCTAGGGGGCT GATCGGTGGCACGAACAAGCGGGCACCTGG AGTGCCTGCCCGATTCTCGGGTAGCCTGCTG GGGGGAAAAGCCGCCCTGACCATTTCGGGC GCTCAGCCAGAGGACGAAGCCGACTATTAC TGCGCACTCTGGTACTCCAACCACTGGGTGT TCGGTGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG
Участок целого Ab		
Плечо HC BCMA	502	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIA VEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
ДНК, кодирующая HC	568	GAGGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGGGGTGGA CTGGTGCAGCCGGGAGGTTCCCTCCGGTTGT CATGTGCCGCATCCGGCTTTACTTTCTCTTCC TACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCCCCG

		GGAAAGGGACTTGAGTGGGTGTCGGCCATC TCCGGTTCCGGGGGATCCACCTACTACGCGG ACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATTTCACG GGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTCCA AATGAACTCGCTGCGCGCCGAAGATACCGC CGTCTACTACTGCGCGCGGAGGGAATGGTG GTACGACGATTGGTATCTGGACTACTGGGGC CAGGGCACTCTCGTGACCGTGTCCAGCGCTA GCACCAAGGGCCCGTCAGTGTTTCCTCTGGC CCCAAGCTCCAAGTCCACCTCCGGTGGTACA GCCGCGTTGGGATGCTTGGTCAAGGACTACT TTCCGGAACCCGTGACCGTGTCCTGGAACTC CGGCGCCCTGACTAGCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGGCTGTATT CCCTCTCGTCCGTGGTCACCGTGCCGTCCTC ATCCCTGGGAACCCAGACCTACATTTGCAAC GTGAACCACAAGCCGTCAGACACCAAGGTG GACAAGAAGGTGGAGCCGAAGTCCTGCGAC AAGACCCATACTTGTCCTCCTTGCCCCGCTC CACCTGTGGCGGGACCTTCCGTGTTCCTTTT CCCGCCGAAGCCGAAGGACACTCTGATGAT CTCGCGGACTCCCGAAGTCACTTGCGTGGTG GTGGACGTCAAACACGAAGATCCCGAGGTC AAGTTCAATTGGTACGTGGACGGGGTGGAA GTCCACAACGCCAAGACTAAGCCGCGCGAG GAAGAGTACAATTCCACTTACCGGGTCGTGT CGGTGCTGACTGTGCTGCATCAGGACTGGCT GAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC GAACAAGGCCCTGCCTGCACCAATCGAAAA GACCATTAGCAAAGCCAAGGGCCAGCCGAG AGAACCCCAAGTCTACACTCTGCCACCATCC CGCGAAGAAATGACCAAGAACCAAGTGTCG CTGACGTGCGACGTGTCGGGATTCTACCCGT CCGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCGACG GCCAACCCGAGAACAACTACAAGACTACCC

		CCCCCGTCTTGGATTCCGATGGTTCCTTCTTC CTGTACTCCAAGCTGACCGTGGATAAGTCCC GATGGGAGCAGGGCGATGTGTTCTCGTGCTC CGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAT ACCCAGAAGTCACTGTCGCTGAGCCCTGGG AAG
Плечо LC BCMA	503	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая LC	558	GACATTCAGATGACTCAGTCCCCGTCCTCCT TGTCCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGCCGGGCATCGCAGAGCATCTCTTCA TACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGA AAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCGGCCA GCAGCCTTCAGTCCGGCGTGCCATCAAGGTT CAGCGGATCGGGTTCGGGCACCGATTTTACT CTGACCATTAGCTCCCTGCAACCCGAGGACT TCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTCCTACTC CTCCCCGCTGACCTTCGGACAAGGGACCAA AGTCGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTG TGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC

Плечо CD3	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTY AMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKP GKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAA LTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTK LTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая CD3	569	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGA TTGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGA GTTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCAC CTACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCT GGAAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATC CGGTCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACT ATGCCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCAT CTCCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTA CCTCCAAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGAT ACCGCCGTGTACTACTGCGTGAGACACGGC AACTTCGGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTG CCTACTGGGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGT GTCATCAGGAAAGCCAGGCTCGGGGAAGCC TGGCTCCGGAAAGCCTGGGAGCGGAAAGCC GGGATCGCAGGCTGTGGTCACCCAGGAACC CTCCCTGACTGTGTCCCCGGGAGGAACCGTG ACACTGACTTGTGGCAGCTCCACCGGAGCCG TGACCACCTCCAACTACGCCAACTGGGTGCA

		GCAAAAGCCAGGAAAGTCCCCTAGGGGGCT GATCGGTGGCACGAACAAGCGGGCACCTGG AGTGCCTGCCCGATTCTCGGGTAGCCTGCTG GGGGGAAAAGCCGCCCTGACCATTTCGGGC GCTCAGCCAGAGGACGAAGCCGACTATTAC TGCGCACTCTGGTACTCCAACCACTGGGTGT TCGGTGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGG AGCCAAAGTCAAGCGACAAAACTCACACTT GCCCTCCTTGTCCGGCTCCTCCTGTGGCTGG TCCCTCCGTGTTCCTCTTCCCGCCGAAGCCG AAGGACACCCTCATGATTTCCCGGACGCCCG AAGTCACTTGTGTGGTGGTCGATGTGAAGCA TGAGGACCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTA CGTGGATGGCGTGGAGGTCCACAACGCCAA GACCAAGCCGCGCGAAGAACAGTACAACAG CACCTACCGCGTCGTGAGCGTGCTCACCGTG CTCCACCAAGATTGGCTGAACGGAAAGGAG TACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTTC CTGCACCTATTGAAAAGACTATTAGCAAGGC CAAGGGACAGCCCCGCGAACCTCAAGTGTA CACTCTGCCGCCGTCCAGAGAGCAGATGAC CAAAAACCAGGTCAAGCTCACTTGTCTCGTG AAGGGCTTCTACCCGTCCGATATCGCGGTCG AATGGGAGTCAAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACTACCCCACCGGTGCTTGACTC CGACGGTTCGTTCTTTCTGTACTCCAAGCTG ACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAAGGG AATGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAAG CCCTGCATAACCACTACACCCAGAAGTCGCT CAGCCTGTCCCCTGGAAAA
ТАБЛИЦА 21B **Тривалентное AB1** (формат 2×1 hBCMA Fab/hCD3 scfv)		
	SEQ ID NO	**Последовательность**

***Fab к BCMA* (PALF01)**		
CDR-H1 (Kabat)	11	SYAMS
CDR-H2 (Kabat)	62	AISGSGGSTYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (Chothia)	12	GFTFSSY
CDR-H2 (Chothia)	82	SGSGGS
CDR-H3 (Chothia)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (IMGT)	13	GFTFSSYA
CDR-H2 (IMGT)	92	ISGSGGST
CDR-H3 (IMGT)	25	ARREWWYDDWYLDY
VH	213	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	570	GAAGTGCAACTTTTGGAAAGCGGAGGCGGAT TGGTGCAACCTGGCGGCTCACTGAGACTGAG CTGCGCCGCCTCCGGATTCACTTTCTCCTCCT ACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCGCCCGG GAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGCCATTTCC GGATCTGGTGGAAGCACCTACTACGCTGATA GCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCGCGCGA CAATTCGAAGAACACCCTGTATCTGCAAATG AATAGCTTGAGAGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCACGGCGGGAGTGGTGGTACGA CGATTGGTACCTGGACTACTGGGGGCAGGGG ACACTCGTGACCGTGTCGAGC
Тяжелая цепь Fab	555	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSC

ДНК, кодирующая тяжелую цепь	571	GAAGTGCAACTTTTGGAAAGCGGAGGCGGAT TGGTGCAACCTGGCGGCTCACTGAGACTGAG CTGCGCCGCCTCCGGATTCACTTTCTCCTCCT ACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCGCCCGG GAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGCCATTTCC GGATCTGGTGGAAGCACCTACTACGCTGATA GCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCGCGCGA CAATTCGAAGAACACCCTGTATCTGCAAATG AATAGCTTGAGAGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCACGGCGGGAGTGGTGGTACGA CGATTGGTACCTGGACTACTGGGGGCAGGGG ACACTCGTGACCGTGTCGAGCGCTTCCACCA AGGGACCGAGCGTGTTCCCGCTGGCGCCGAG CAGCAAATCGACTTCTGGGGGAACCGCAGCC CTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGA ACCAGTCACTGTGTCCTGGAACAGCGGTGCC CTCACCTCGGGCGTGCACACCTTCCCGGCCGT GCTGCAGTCTAGCGGACTCTACTCGCTCTCCT CCGTGGTCACCGTGCCCTCCTCATCACTGGGA ACCCAGACATACATTTGCAACGTGAACCACA AGCCCTCGGACACTAAGGTGGACAAAAAAGT GGAACCAAAGTCCTGC
CDR-L1 (Kabat)	2	RASQSISSYLN
CDR-L2 (Kabat)	5	AASSLQS
CDR-L3 (Kabat)	53	QQSYSSPLT
CDR-L1 (Chothia)	3	SQSISSY
CDR-L2 (Chothia)	6	AAS
CDR-L3 (Chothia)	73	SYSSPL
CDR-L1 (IMGT)	4	QSISSY
CDR-L2 (IMGT)	6	AAS
CDR-L3 (IMGT)	53	QQSYSSPLT
VL	191	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQG

		TKVEIK
ДНК, кодирующая VL	572	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGAGCTCCCT GTCGGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACGATT ACTTGCCGCGCGTCCCAAAGCATCTCCTCCTA CCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAG GCCCCAAAGCTGTTGATCTACGCCGCCTCATC GCTCCAATCTGGAGTGCCTTCCCGGTTTTCGG GGTCGGGCAGCGGGACTGATTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTATTCCTCACC CCTGACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAG ATCAAG
Легкая цепь Fab	503	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая легкую цепь	573	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGAGCTCCCT GTCGGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACGATT ACTTGCCGCGCGTCCCAAAGCATCTCCTCCTA CCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAG GCCCCAAAGCTGTTGATCTACGCCGCCTCATC GCTCCAATCTGGAGTGCCTTCCCGGTTTTCGG GGTCGGGCAGCGGGACTGATTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTATTCCTCACC CCTGACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAG ATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC

		AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGT
***scFv κ CD3 (~30нМ)* (CD3-23)**		
CDR-H1 (Kabat)	305	TYAMN
CDR-H2 (Kabat)	338	RIRSKANNYATYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (Chothia)	378	GFTFSTY
CDR-H2 (Chothia)	559	RSKANNYA
CDR-H3 (Chothia)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (IMGT)	560	GFTFSTYA
CDR-H2 (IMGT)	561	IRSKANNYAT
CDR-H3 (IMGT)	562	VRHGNFGDSYVSWFAY
VH	293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	574	GAGGTGCAGCTCGTCGAATCCGGTGGAGGGC TGGTGCAACCGGGGGGCTCGCTTAGGCTTAG CTGCGCTGCGTCAGGGTTCACCTTCTCAACTT ACGCGATGAATTGGGTCAGACAGGCACCCGG AAAGGGACTGGAATGGGTCGGAAGAATCAG ATCGAAGGCCAACAACTACGCCACTTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCT CGCGGGACGACTCCAAGAACACTCTGTATCT CCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAGGATACT GCGGTGTACTATTGCGTGCGGCATGGAAACT TCGGGGACAGCTACGTCAGCTGGTTCGCCTA CTGGGGCCAAGGCACTCTCGTCACCGTGTCAT CC

CDR-L1 (Kabat)	315	GSSTGAVTTSNYAN
CDR-L2 (Kabat)	326	GTNKRAP
CDR-L3 (Kabat)	361	ALWYSNHWV
CDR-L1 (Chothia)	374	STGAVTTSNY
CDR-L2 (Chothia)	387	GTN
CDR-L3 (Chothia)	403	WYSNHW
CDR-L1 (IMGT)	564	TGAVTTSNY
CDR-L2 (IMGT)	565	GTNKRAPGVP
CDR-L3 (IMGT)	361	ALWYSNHWV
VL	286	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFS GSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNH WVFGGGTKLTVL
ДНК, кодирующая VL	575	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCGAGCCTGA CCGTGTCCCCCGGCGGTACCGTGACCTTGACT TGCGGTTCCTCCACTGGAGCCGTGACTACCTC GAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGAAGCCG GGAAAGTCGCCTCGCGGACTGATCGGTGGAA CTAACAAACGCGCCCCGGGCGTGCCAGCCAG ATTCAGCGGTAGCCTGCTCGGCGGAAAGGCC GCGCTGACCATCTCCGGGGCCCAGCCCGAGG ATGAGGCCGACTATTACTGCGCTCTGTGGTAC TCCAACCACTGGGTGTTTGGCGGGGGCACTA AGCTGACTGTGCTG
Линкер	479	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
scFv (VH-линкер-VL)	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL
ДНК scFv	576	GAGGTGCAGCTCGTCGAATCCGGTGGAGGGC

		TGGTGCAACCGGGGGGCTCGCTTAGGCTTAG CTGCGCTGCGTCAGGGTTCACCTTCTCAACTT ACGCGATGAATTGGGTCAGACAGGCACCCGG AAAGGGACTGGAATGGGTCGGAAGAATCAG ATCGAAGGCCAACAACTACGCCACTTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCT CGCGGGACGACTCCAAGAACACTCTGTATCT CCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAGGATACT GCGGTGTACTATTGCGTGCGGCATGGAAACT TCGGGGACAGCTACGTCAGCTGGTTCGCCTA CTGGGGCCAAGGCACTCTCGTCACCGTGTCAT CCGGGAAGCCGGGTTCCGGAAAGCCTGGATC GGGCAAACCGGGATCGGGAAAACCCGGAAG CCAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCGAGCCTG ACCGTGTCCCCCGGCGGTACCGTGACCTTGAC TTGCGGTTCCTCCACTGGAGCCGTGACTACCT CGAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGAAGCC GGGAAAGTCGCCTCGCGGACTGATCGGTGGA ACTAACAAACGCGCCCCGGGCGTGCCAGCCA GATTCAGCGGTAGCCTGCTCGGCGGAAAGGC CGCGCTGACCATCTCCGGGGCCCAGCCCGAG GATGAGGCCGACTATTACTGCGCTCTGTGGTA CTCCAACCACTGGGTGTTTGGCGGGGGCACT AAGCTGACTGTGCTG
Fc-*участок*		
Плечо HC BCMA	502	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

		TKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQ GDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая HC	577	GAAGTGCAACTTTTGGAAAGCGGAGGCGGAT TGGTGCAACCTGGCGGCTCACTGAGACTGAG CTGCGCCGCCTCCGGATTCACTTTCTCCTCCT ACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCGCCCGG GAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGCCATTTCC GGATCTGGTGGAAGCACCTACTACGCTGATA GCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCGCGCGA CAATTCGAAGAACACCCTGTATCTGCAAATG AATAGCTTGAGAGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCACGGCGGGAGTGGTGGTACGA CGATTGGTACCTGGACTACTGGGGGCAGGGG ACACTCGTGACCGTGTCGAGCGCTTCCACCA AGGGACCGAGCGTGTTCCCGCTGGCGCCGAG CAGCAAATCGACTTCTGGGGGAACCGCAGCC CTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGA ACCAGTCACTGTGTCCTGGAACAGCGGTGCC CTCACCTCGGGCGTGCACACCTTCCCGGCCGT GCTGCAGTCTAGCGGACTCTACTCGCTCTCCT CCGTGGTCACCGTGCCCTCCTCATCACTGGGA ACCCAGACATACATTTGCAACGTGAACCACA AGCCCTCGGACACTAAGGTGGACAAAAAAGT GGAACCAAAGTCCTGCGACAAGACCCACACT TGTCCGCCCTGCCCTGCCCCTCCCGTGGCGGG CCCGTCAGTGTTTCTGTTTCCGCCAAAGCCTA AGGATACCCTCATGATCAGCCGCACTCCTGA AGTGACCTGTGTCGTGGTGGACGTGAAACAC GAGGACCCGGAGGTCAAGTTTAATTGGTACG TGGATGGGGTGGAGGTGCACAACGCCAAAAC TAAGCCCCGGGAAGAAGAGTACAATTCCACC TACCGCGTCGTGTCAGTGTTGACGGTCCTGCA

		CCAAGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCACTGCCCGCCC CCATCGAAAAGACCATTTCAAAAGCTAAGGG CCAGCCGCGGGAACCACAGGTCTACACCCTG CCTCCCTCCCGGGAAGAGATGACCAAGAACC AAGTCTCCCTCACGTGTGACGTGTCCGGCTTC TACCCTTCGGACATTGCTGTGGAATGGGAGTC CGACGGGCAGCCCGAAAACAACTACAAGACC ACTCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATT CTTTCTGTACTCCAAGCTCACCGTCGATAAGT CGAGATGGGAGCAGGGAGATGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCATAACCATT ACACTCAGAAGTCCCTCTCCCTGTCCCCTGGG AAG
Плечо LC BCMA	503	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая LC	573	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGAGCTCCCT GTCGGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACGATT ACTTGCCGCGCGTCCCAAAGCATCTCCTCCTA CCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAG GCCCCAAAGCTGTTGATCTACGCCGCCTCATC GCTCCAATCTGGAGTGCCTTCCCGGTTTTCGG GGTCGGGCAGCGGGACTGATTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTATTCCTCACC CCTGACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAG ATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT

		GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGT
Плечо CD3	505	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKAN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGK AALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGG TKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая CD3	578	GAAGTGCAACTTTTGGAAAGCGGAGGCGGAT TGGTGCAACCTGGCGGCTCACTGAGACTGAG CTGCGCCGCCTCCGGATTCACTTTCTCCTCCT ACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCGCCCGG GAAGGGCCTCGAATGGGTGTCGGCCATTTCC

		GGATCTGGTGGAAGCACCTACTACGCTGATA GCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCGCGCGA CAATTCGAAGAACACCCTGTATCTGCAAATG AATAGCTTGAGAGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCACGGCGGGAGTGGTGGTACGA CGATTGGTACCTGGACTACTGGGGGCAGGGG ACACTCGTGACCGTGTCGAGCGCTTCCACCA AGGGACCGAGCGTGTTCCCGCTGGCGCCGAG CAGCAAATCGACTTCTGGGGGAACCGCAGCC CTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGA ACCAGTCACTGTGTCCTGGAACAGCGGTGCC CTCACCTCGGGCGTGCACACCTTCCCGGCCGT GCTGCAGTCTAGCGGACTCTACTCGCTCTCCT CCGTGGTCACCGTGCCCTCCTCATCACTGGGA ACCCAGACATACATTTGCAACGTGAACCACA AGCCGTCCAACACCAAGGTCGACAAGAAAGT GGAGCCTAAGTCCTGTGGTGGCGGAGGCTCC GGCGGAGGAGGATCGGAGGTGCAGCTCGTCG AATCCGGTGGAGGGCTGGTGCAACCGGGGGG CTCGCTTAGGCTTAGCTGCGCTGCGTCAGGGT TCACCTTCTCAACTTACGCGATGAATTGGGTC AGACAGGCACCCGGAAAGGGACTGGAATGG GTCGGAAGAATCAGATCGAAGGCCAACAACT ACGCCACTTACTACGCCGACTCCGTGAAGGG AAGGTTCACTATCTCGCGGGACGACTCCAAG AACACTCTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCG GGCCGAGGATACTGCGGTGTACTATTGCGTG CGGCATGGAAACTTCGGGGACAGCTACGTCA GCTGGTTCGCCTACTGGGGCCAAGGCACTCTC GTCACCGTGTCATCCGGGAAGCCGGGTTCCG GAAAGCCTGGATCGGGCAAACCGGGATCGGG AAAACCCGGAAGCCAGGCCGTCGTGACCCAG GAACCGAGCCTGACCGTGTCCCCCGGCGGTA CCGTGACCTTGACTTGCGGTTCCTCCACTGGA GCCGTGACTACCTCGAACTACGCCAACTGGG

		TGCAGCAGAAGCCGGGAAAGTCGCCTCGCGG ACTGATCGGTGGAACTAACAAACGCGCCCCG GGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGTAGCCTGC TCGGCGGAAAGGCCGCGCTGACCATCTCCGG GGCCCAGCCCGAGGATGAGGCCGACTATTAC TGCGCTCTGTGGTACTCCAACCACTGGGTGTT TGGCGGGGGCACTAAGCTGACTGTGCTGGGC GGCGGCGGCTCCGGGGGGGGGGGCTCCAAGA CCCACACTTGTCCGCCCTGCCCTGCCCCTCCC GTGGCGGGCCCGTCAGTGTTTCTGTTTCCGCC AAAGCCTAAGGATACCCTCATGATCAGCCGC ACTCCTGAAGTGACCTGTGTCGTGGTGGACGT GAAACACGAGGACCCGGAGGTCAAGTTTAAT TGGTACGTGGATGGGGTGGAGGTGCACAACG CCAAAACTAAGCCCCGGGAAGAACAGTACAA TTCCACCTACCGCGTCGTGTCAGTGTTGACGG TCCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGAAAGGA GTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCACTG CCCGCCCCCATCGAAAAGACCATTTCAAAAG CTAAGGGCCAGCCGCGGGAACCACAGGTCTA CACCCTGCCTCCCTCCCGGGAACAGATGACC AAGAACCAAGTCAAGCTCACGTGTCTCGTGA AGGGCTTCTACCCTTCGGACATTGCTGTGGAA TGGGAGTCCAACGGGCAGCCCGAAAACAACT ACAAGACCACTCCCCCTGTGCTGGACTCCGA CGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTCACCG TCGATAAGTCGAGATGGCAGCAGGGAAACGT GTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ATAACCATTACACTCAGAAGTCCCTCTCCCTG TCCCCTGGGAAG
ТАБЛИЦА 21С **Бивалентное AB2 к BCMA-CD3** (формат 1×1 BCMA Fab/hCD3 scFv)		
	SEQ ID NO	**Последовательность**

***Fab к BCMA* (PALF11)**		
CDR-H1 (Kabat)	11	SYAMS
CDR-H2 (Kabat)	63	AISESGGRAAYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (Chothia)	12	GFTFSSY
CDR-H2 (Chothia)	83	SESGGR
CDR-H3 (Chothia)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (IMGT)	13	GFTFSSYA
CDR-H2 (IMGT)	93	ISESGGRA
CDR-H3 (IMGT)	25	ARREWWYDDWYLDY
VH	214	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	579	GAAGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGAGGTC TGGTGCAGCCAGGCGGATCCTTGCGCCTCAG TTGTGCCGCGTCCGGATTCACTTTCTCGTCTT ACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGG GAAGGGTCTGGAGTGGGTGTCCGCGATCAGC GAGTCAGGAGGGAGAGCCGCCTACGCCGACT CCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCGCGGGA CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTTCAAATG AACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCCCGGAGGGAATGGTGGTACGA TGATTGGTATCTGGACTACTGGGGCCAGGGA ACTCTCGTGACCGTGTCCTCG
Тяжелая цепь Fab	580	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSC

ДНК, кодирующая тяжелую цепь	581	GAAGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGAGGTC TGGTGCAGCCAGGCGGATCCTTGCGCCTCAG TTGTGCCGCGTCCGGATTCACTTTCTCGTCTT ACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGG GAAGGGTCTGGAGTGGGTGTCCGCGATCAGC GAGTCAGGAGGGAGAGCCGCCTACGCCGACT CCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCGCGGGA CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTTCAAATG AACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCCCGGAGGGAATGGTGGTACGA TGATTGGTATCTGGACTACTGGGGCCAGGGA ACTCTCGTGACCGTGTCCTCGGCTAGCACCAA GGGCCCGTCAGTGTTTCCTCTGGCCCCAAGCT CCAAGTCCACCTCCGGTGGTACAGCCGCGTT GGGATGCTTGGTCAAGGACTACTTTCCGGAA CCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGCGCCCT GACTAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAGTCTAGCGGGCTGTATTCCCTCTCGTC CGTGGTCACCGTGCCGTCCTCATCCCTGGGAA CCCAGACCTACATTTGCAACGTGAACCACAA GCCGTCAGACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG GAGCCGAAGTCCTGC
CDR-L1 (Kabat)	2	RASQSISSYLN
CDR-L2 (Kabat)	5	AASSLQS
CDR-L3 (Kabat)	54	QQSYSTPLT
CDR-L1 (Chothia)	3	SQSISSY
CDR2 (Chothia)	6	AAS
CDR-L3 (Chothia)	74	SYSTPL
CDR-L1 (IMGT)	4	QSISSY
CDR-L2 (IMGT)	6	AAS
CDR-L3 (IMGT)	54	QQSYSTPLT
VL	192	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG

		TKVEIK
ДНК, кодирующая VL	582	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCCTCGCT GAGCGCATCAGTCGGCGATCGCGTGACTATT ACTTGTCGGGCGTCCCAGTCGATCTCCTCGTA CTTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAA GCCCCGAAGTTACTGATCTACGCTGCCTCATC CCTCCAATCTGGGGTGCCTTCGCGGTTCTCCG GTTCCGGAAGCGGAACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACACC CCTCACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAA ATCAAG
Легкая цепь Fab	507	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая легкую цепь	583	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCCTCGCT GAGCGCATCAGTCGGCGATCGCGTGACTATT ACTTGTCGGGCGTCCCAGTCGATCTCCTCGTA CTTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAA GCCCCGAAGTTACTGATCTACGCTGCCTCATC CCTCCAATCTGGGGTGCCTTCGCGGTTCTCCG GTTCCGGAAGCGGAACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACACC CCTCACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC

		AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGCGAGTGC
***scFv κ CD3 (~30нМ)* (CD3-23)**		
CDR-H1 (Kabat)	305	TYAMN
CDR-H2 (Kabat)	338	RIRSKANNYATYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (Chothia)	378	GFTFSTY
CDR-H2 (Chothia)	559	RSKANNYA
CDR-H3 (Chothia)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (IMGT)	560	GFTFSTYA
CDR-H2 (IMGT)	561	IRSKANNYAT
CDR-H3 (IMGT)	562	VRHGNFGDSYVSWFAY
VH	293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	563	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGAT TGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAG TTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCACCT ACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCTGG AAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATCCGG TCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACTATG CCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCATCTCC CGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTCC AAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTC GGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCA
CDR-L1 (Kabat)	315	GSSTGAVTTSNYAN
CDR-L2 (Kabat)	326	GTNKRAP

CDR-L3 (Kabat)	361	ALWYSNHWV
CDR-L1 (Chothia)	374	STGAVTTSNY
CDR-L2 (Chothia)	387	GTN
CDR-L3 (Chothia)	403	WYSNHW
CDR-L1 (IMGT)	564	TGAVTTSNY
CDR-L2 (IMGT)	565	GTNKRAPGVP
CDR-L3 (IMGT)	361	ALWYSNHWV
VL	286	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFS GSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNH WVFGGGTKLTVL
ДНК, кодирующая VL	566	CAGGCTGTGGTCACCCAGGAACCCTCCCTGA CTGTGTCCCCGGGAGGAACCGTGACACTGAC TTGTGGCAGCTCCACCGGAGCCGTGACCACC TCCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAAAAGC CAGGAAAGTCCCCTAGGGGGCTGATCGGTGG CACGAACAAGCGGGCACCTGGAGTGCCTGCC CGATTCTCGGGTAGCCTGCTGGGGGGAAAAG CCGCCCTGACCATTTCGGGCGCTCAGCCAGA GGACGAAGCCGACTATTACTGCGCACTCTGG TACTCCAACCACTGGGTGTTCGGTGGAGGCA CCAAGCTGACCGTGCTG
Линкер	479	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
scFv (VH-линкер-VL)	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL
ДНК scFv	567	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGAT TGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAG TTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCACCT

		ACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCTGG AAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATCCGG TCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACTATG CCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCATCTCC CGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTCC AAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTC GGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCA GGAAAGCCAGGCTCGGGGAAGCCTGGCTCCG GAAAGCCTGGGAGCGGAAAGCCGGGATCGC AGGCTGTGGTCACCCAGGAACCCTCCCTGAC TGTGTCCCCGGGAGGAACCGTGACACTGACT TGTGGCAGCTCCACCGGAGCCGTGACCACCT CCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAAAAGCC AGGAAAGTCCCCTAGGGGGCTGATCGGTGGC ACGAACAAGCGGGCACCTGGAGTGCCTGCCC GATTCTCGGGTAGCCTGCTGGGGGGAAAAGC CGCCCTGACCATTTCGGGCGCTCAGCCAGAG GACGAAGCCGACTATTACTGCGCACTCTGGT ACTCCAACCACTGGGTGTTCGGTGGAGGCAC CAAGCTGACCGTGCTG
Участок целого Ab		
Плечо HC BCMA	506	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ

		PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQ GDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая HC	584	GAAGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGAGGTC TGGTGCAGCCAGGCGGATCCTTGCGCCTCAG TTGTGCCGCGTCCGGATTCACTTTCTCGTCTT ACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGG GAAGGGTCTGGAGTGGGTGTCCGCGATCAGC GAGTCAGGAGGGAGAGCCGCCTACGCCGACT CCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCGCGGGA CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTTCAAATG AACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCCCGGAGGGAATGGTGGTACGA TGATTGGTATCTGGACTACTGGGGCCAGGGA ACTCTCGTGACCGTGTCCTCGGCTAGCACCAA GGGCCCGTCAGTGTTTCCTCTGGCCCCAAGCT CCAAGTCCACCTCCGGTGGTACAGCCGCGTT GGGATGCTTGGTCAAGGACTACTTTCCGGAA CCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGCGCCCT GACTAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAGTCTAGCGGGCTGTATTCCCTCTCGTC CGTGGTCACCGTGCCGTCCTCATCCCTGGGAA CCCAGACCTACATTTGCAACGTGAACCACAA GCCGTCAGACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG GAGCCGAAGTCCTGCGACAAGACCCATACTT GTCCTCCTTGCCCCGCTCCACCTGTGGCGGGA CCTTCCGTGTTCCTTTTCCCGCCGAAGCCGAA GGACACTCTGATGATCTCGCGGACTCCCGAA GTCACTTGCGTGGTGGTGGACGTCAAACACG AAGATCCCGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGT GGACGGGGTGGAAGTCCACAACGCCAAGACT AAGCCGCGCGAGGAAGAGTACAATTCCACTT ACCGGGTCGTGTCGGTGCTGACTGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCGAACAAGGCCCTGCCTGCACC AATCGAAAAGACCATTAGCAAAGCCAAGGGC

		CAGCCGAGAGAACCCCAAGTCTACACTCTGC CACCATCCCGCGAAGAAATGACCAAGAACCA AGTGTCGCTGACGTGCGACGTGTCGGGATTCT ACCCGTCCGATATTGCCGTGGAATGGGAGAG CGACGGCCAACCCGAGAACAACTACAAGACT ACCCCCCCCGTCTTGGATTCCGATGGTTCCTT CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGATAAGT CCCGATGGGAGCAGGGCGATGTGTTCTCGTG CTCCGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCAC TATACCCAGAAGTCACTGTCGCTGAGCCCTG GGAAG
Плечо LC BCMA	507	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая LC	583	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCCTCGCT GAGCGCATCAGTCGGCGATCGCGTGACTATT ACTTGTCGGGCGTCCCAGTCGATCTCCTCGTA CTTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAA GCCCCGAAGTTACTGATCTACGCTGCCTCATC CCTCCAATCTGGGGTGCCTTCGCGGTTCTCCG GTTCCGGAAGCGGAACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACACC CCTCACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA

		CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGCGAGTGC
Плечо CD3	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLE PKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
ДНК, кодирующая CD3	569	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGAT TGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAG TTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCACCT ACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCTGG AAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATCCGG TCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACTATG CCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCATCTCC CGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTCC AAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTC GGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCA GGAAAGCCAGGCTCGGGGAAGCCTGGCTCCG GAAAGCCTGGGAGCGGAAAGCCGGGATCGC AGGCTGTGGTCACCCAGGAACCCTCCCTGAC

		TGTGTCCCCGGGAGGAACCGTGACACTGACT TGTGGCAGCTCCACCGGAGCCGTGACCACCT CCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAAAAGCC AGGAAAGTCCCCTAGGGGGCTGATCGGTGGC ACGAACAAGCGGGCACCTGGAGTGCCTGCCC GATTCTCGGGTAGCCTGCTGGGGGGAAAAGC CGCCCTGACCATTTCGGGCGCTCAGCCAGAG GACGAAGCCGACTATTACTGCGCACTCTGGT ACTCCAACCACTGGGTGTTCGGTGGAGGCAC CAAGCTGACCGTGCTGGAGCCAAAGTCAAGC GACAAAACTCACACTTGCCCTCCTTGTCCGGC TCCTCCTGTGGCTGGTCCCTCCGTGTTCCTCTT CCCGCCGAAGCCGAAGGACACCCTCATGATT TCCCGGACGCCCGAAGTCACTTGTGTGGTGGT CGATGTGAAGCATGAGGACCCCGAAGTGAAG TTCAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCC ACAACGCCAAGACCAAGCCGCGCGAAGAAC AGTACAACAGCACCTACCGCGTCGTGAGCGT GCTCACCGTGCTCCACCAAGATTGGCTGAAC GGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACA AGGCCCTTCCTGCACCTATTGAAAAGACTATT AGCAAGGCCAAGGGACAGCCCCGCGAACCTC AAGTGTACACTCTGCCGCCGTCCAGAGAGCA GATGACCAAAAACCAGGTCAAGCTCACTTGT CTCGTGAAGGGCTTCTACCCGTCCGATATCGC GGTCGAATGGGAGTCAAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACTACCCCACCGGTGCTTG ACTCCGACGGTTCGTTCTTTCTGTACTCCAAG CTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAAG GGAATGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA AGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAAGTCG CTCAGCCTGTCCCCTGGAAAA
ТАБЛИЦА 21D **Тривалентное AB2 к BCMA-CD3** (формат 2×1 BCMA Fab/hCD3 scFv)		

	SEQ ID NO	**Последовательность**
***Fab к BCMA* (PALF11)**		
CDR-H1 (Kabat)	11	SYAMS
CDR-H2 (Kabat)	63	AISESGGRAAYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (Chothia)	12	GFTFSSY
CDR-H2 (Chothia)	83	SESGGR
CDR-H3 (Chothia)	24	REWWYDDWYLDY
CDR-H1 (IMGT)	13	GFTFSSYA
CDR-H2 (IMGT)	93	ISESGGRA
CDR-H3 (IMGT)	25	ARREWWYDDWYLDY
VH	214	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	579	GAAGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGAGGTC TGGTGCAGCCAGGCGGATCCTTGCGCCTCAG TTGTGCCGCGTCCGGATTCACTTTCTCGTCTT ACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGG GAAGGGTCTGGAGTGGGTGTCCGCGATCAGC GAGTCAGGAGGGAGAGCCGCCTACGCCGACT CCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCGCGGGA CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTTCAAATG AACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCCCGGAGGGAATGGTGGTACGA TGATTGGTATCTGGACTACTGGGGCCAGGGA ACTCTCGTGACCGTGTCCTCG
Тяжелая цепь Fab	580	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV

		SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSC
ДНК, кодирующая тяжелую цепь	585	GAAGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGAGGTC TGGTGCAGCCAGGCGGATCCTTGCGCCTCAG TTGTGCCGCGTCCGGATTCACTTTCTCGTCTT ACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGG GAAGGGTCTGGAGTGGGTGTCCGCGATCAGC GAGTCAGGAGGGAGAGCCGCCTACGCCGACT CCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCGCGGGA CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTTCAAATG AACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCCCGGAGGGAATGGTGGTACGA TGATTGGTATCTGGACTACTGGGGCCAGGGA ACTCTCGTGACCGTGTCCTCGGCTAGCACCAA GGGTCCGTCAGTGTTTCCTCTGGCCCCAAGCT CCAAGTCCACCTCCGGTGGTACAGCCGCGTT GGGATGCTTGGTCAAGGACTACTTTCCGGAA CCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGCGCCCT GACTAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAGTCTAGCGGGCTGTATTCCCTCTCGTC CGTGGTCACCGTGCCGTCCTCATCCCTGGGAA CCCAGACCTACATTTGCAACGTGAACCACAA GCCGTCAGACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG GAGCCGAAGTCCTGC
CDR-L1 (Kabat)	2	RASQSISSYLN
CDR-L2 (Kabat)	5	AASSLQS
CDR-L3 (Kabat)	54	QQSYSTPLT
CDR-L1 (Chothia)	3	SQSISSY
CDR-L2 (Chothia)	6	AAS
CDR-L3 (Chothia)	74	SYSTPL
CDR-L1 (IMGT)	4	QSISSY
CDR-L2 (IMGT)	6	AAS
CDR-L3 (IMGT)	54	QQSYSTPLT
VL	192	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN

		WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG TKVEIK
ДНК, кодирующая VL	582	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCCTCGCT GAGCGCATCAGTCGGCGATCGCGTGACTATT ACTTGTCGGGCGTCCCAGTCGATCTCCTCGTA CTTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAA GCCCCGAAGTTACTGATCTACGCTGCCTCATC CCTCCAATCTGGGGTGCCTTCGCGGTTCTCCG GTTCCGGAAGCGGAACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACACC CCTCACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAA ATCAAG
Легкая цепь Fab	507	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая легкую цепь	583	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCCTCGCT GAGCGCATCAGTCGGCGATCGCGTGACTATT ACTTGTCGGGCGTCCCAGTCGATCTCCTCGTA CTTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAA GCCCCGAAGTTACTGATCTACGCTGCCTCATC CCTCCAATCTGGGGTGCCTTCGCGGTTCTCCG GTTCCGGAAGCGGAACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACACC CCTCACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC

		AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGCGAGTGC
scFv κ CD3 (~30нМ) **(CD3-23)**		
CDR-H1 (Kabat)	305	TYAMN
CDR-H2 (Kabat)	338	RIRSKANNYATYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (Chothia)	378	GFTFSTY
CDR-H2 (Chothia)	559	RSKANNYA
CDR-H3 (Chothia)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (IMGT)	560	GFTFSTYA
CDR-H2 (IMGT)	561	IRSKANNYAT
CDR-H3 (IMGT)	562	VRHGNFGDSYVSWFAY
VH	293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	586	GAAGTCCAACTGGTCGAGTCAGGCGGCGGAC TTGTCCAGCCCGGAGGTAGCCTGCGCCTCTCC TGTGCTGCCTCCGGTTTTACCTTCTCGACCTA TGCCATGAACTGGGTGCGCCAAGCACCTGGG AAGGGACTCGAATGGGTCGGCAGGATTCGGT CCAAGGCCAACAACTACGCTACCTACTACGC CGACTCGGTCAAGGGGCGGTTCACTATTTCCC GCGACGACTCCAAGAACACTCTGTATCTTCA GATGAATAGCTTGAGAGCCGAGGATACCGCC GTGTACTATTGCGTGCGCCACGGGAACTTCG GCGATTCCTACGTGTCCTGGTTCGCTTACTGG

		GGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGC
CDR-L1 (Kabat)	315	GSSTGAVTTSNYAN
CDR-L2 (Kabat)	326	GTNKRAP
CDR-L3 (Kabat)	361	ALWYSNHWV
CDR-L1 (Chothia)	374	STGAVTTSNY
CDR-L2 (Chothia)	387	GTN
CDR-L3 (Chothia)	403	WYSNHW
CDR-L1 (IMGT)	564	TGAVTTSNY
CDR-L2 (IMGT)	565	GTNKRAPGVP
CDR-L3 (IMGT)	361	ALWYSNHWV
VL	286	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFS GSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNH WVFGGGTKLTVL
ДНК, кодирующая VL	587	AGGCGGTGGTGACCCAAGAACCCTCCCTGAC CGTGTCACCGGGAGGCACCGTGACCCTGACT TGCGGGAGCTCCACTGGCGCAGTGACTACAT CCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGAAGCC TGGAAAGTCCCCGAGAGGACTCATTGGAGGA ACCAACAAGAGAGCCCCTGGTGTCCCTGCCC GCTTTAGCGGTTCGCTGTTGGGAGGAAAGGC CGCTCTGACTATTTCCGGCGCTCAGCCAGAGG ACGAGGCTGACTACTACTGCGCATTGTGGTA CTCCAATCACTGGGTGTTCGGAGGGGGCACT AAGCTGACCGTGCTG
Линкер	479	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
scFv (VH-линкер-VL)	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

ДНК scFv	588	GAAGTCCAACTGGTCGAGTCAGGCGGCGGAC TTGTCCAGCCCGGAGGTAGCCTGCGCCTCTCC TGTGCTGCCTCCGGTTTTACCTTCTCGACCTA TGCCATGAACTGGGTGCGCCAAGCACCTGGG AAGGGACTCGAATGGGTCGGCAGGATTCGGT CCAAGGCCAACAACTACGCTACCTACTACGC CGACTCGGTCAAGGGGCGGTTCACTATTTCCC GCGACGACTCCAAGAACACTCTGTATCTTCA GATGAATAGCTTGAGAGCCGAGGATACCGCC GTGTACTATTGCGTGCGCCACGGGAACTTCG GCGATTCCTACGTGTCCTGGTTCGCTTACTGG GGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGCG GAAAGCCCGGGTCCGGAAAACCCGGGTCGGG AAAGCCGGGGAGCGGAAAGCCCGGTTCACAG GCGGTGGTGACCCAAGAACCCTCCCTGACCG TGTCACCGGGAGGCACCGTGACCCTGACTTG CGGGAGCTCCACTGGCGCAGTGACTACATCC AACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGAAGCCTG GAAAGTCCCCGAGAGGACTCATTGGAGGAAC CAACAAGAGAGCCCCTGGTGTCCCTGCCCGC TTTAGCGGTTCGCTGTTGGGAGGAAAGGCCG CTCTGACTATTTCCGGCGCTCAGCCAGAGGAC GAGGCTGACTACTACTGCGCATTGTGGTACTC CAATCACTGGGTGTTCGGAGGGGGCACTAAG CTGACCGTGCTG
Fc-*участок*		
Плечо HC BCMA	506	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

		EVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQ GDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая HC	589	GAAGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGAGGTC TGGTGCAGCCAGGCGGATCCTTGCGCCTCAG TTGTGCCGCGTCCGGATTCACTTTCTCGTCTT ACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGG GAAGGGTCTGGAGTGGGTGTCCGCGATCAGC GAGTCAGGAGGGAGAGCCGCCTACGCCGACT CCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCGCGGGA CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTTCAAATG AACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCCCGGAGGGAATGGTGGTACGA TGATTGGTATCTGGACTACTGGGGCCAGGGA ACTCTCGTGACCGTGTCCTCGGCTAGCACCAA GGGTCCGTCAGTGTTTCCTCTGGCCCCAAGCT CCAAGTCCACCTCCGGTGGTACAGCCGCGTT GGGATGCTTGGTCAAGGACTACTTTCCGGAA CCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGCGCCCT GACTAGCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTG CTGCAGTCTAGCGGGCTGTATTCCCTCTCGTC CGTGGTCACCGTGCCGTCCTCATCCCTGGGAA CCCAGACCTACATTTGCAACGTGAACCACAA GCCGTCAGACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG GAGCCGAAGTCCTGCGACAAGACCCATACTT GTCCTCCTTGCCCCGCTCCACCTGTGGCGGGA CCTTCCGTGTTCCTTTTCCCGCCGAAGCCGAA GGACACTCTGATGATCTCGCGGACTCCCGAA GTCACTTGCGTGGTGGTGGACGTCAAACACG AAGATCCCGAGGTCAAGTTCAATTGGTACGT GGACGGGGTGGAAGTCCACAACGCCAAGACT AAGCCGCGCGAGGAAGAGTACAATTCCACTT

		ACCGGGTCGTGTCGGTGCTGACTGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCGAACAAGGCCCTGCCTGCACC AATCGAAAAGACCATTAGCAAAGCCAAGGGC CAGCCGAGAGAACCCCAAGTCTACACTCTGC CACCATCCCGCGAAGAAATGACCAAGAACCA AGTGTCGCTGACGTGCGACGTGTCGGGATTCT ACCCGTCCGATATTGCCGTGGAATGGGAGAG CGACGGCCAACCCGAGAACAACTACAAGACT ACCCCCCCCGTCTTGGATTCCGATGGTTCCTT CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGATAAGT CCCGATGGGAGCAGGGCGATGTGTTCTCGTG CTCCGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCAC TATACCCAGAAGTCACTGTCGCTGAGCCCTG GGAAG
Плечо LC BCMA	507	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
ДНК, кодирующая LC	583	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGTCCTCGCT GAGCGCATCAGTCGGCGATCGCGTGACTATT ACTTGTCGGGCGTCCCAGTCGATCTCCTCGTA CTTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAA GCCCCGAAGTTACTGATCTACGCTGCCTCATC CCTCCAATCTGGGGTGCCTTCGCGGTTCTCCG GTTCCGGAAGCGGAACCGACTTCACCCTGAC CATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACTTTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACACC CCTCACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG

		AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGCGAGTGC
Плечо CD3	508	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISESGGRAAYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARREWWYDDWYLDYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKAN NYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGT LVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGK AALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGG TKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая CD3	590	GAAGTGCAGCTGCTGGAGAGCGGCGGAGGTC TGGTGCAGCCAGGCGGATCCTTGCGCCTCAG TTGTGCCGCGTCCGGATTCACTTTCTCGTCTT

		ACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGG GAAGGGTCTGGAGTGGGTGTCCGCGATCAGC GAGTCAGGAGGGAGAGCCGCCTACGCCGACT CCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCGCGGGA CAACTCCAAGAACACCCTGTACCTTCAAATG AACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCCCGGAGGGAATGGTGGTACGA TGATTGGTATCTGGACTACTGGGGCCAGGGA ACTCTCGTGACCGTGTCCTCGGCTAGCACCAA GGGCCCTTCGGTGTTCCCCCTCGCCCCTTCAT CAAAGTCCACTTCAGGAGGAACCGCCGCCTT GGGTTGCCTCGTGAAGGATTACTTCCCCGAAC CAGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGAGCCCT GACCAGCGGAGTGCACACTTTCCCTGCGGTG TTGCAGAGCTCCGGCCTCTACAGCCTGAGCA GCGTGGTGACCGTGCCGAGCTCCTCCCTGGG CACTCAGACCTACATCTGCAACGTCAACCAC AAGCCCTCGAATACCAAGGTCGACAAGAAGG TGGAGCCGAAGTCCTGTGGCGGAGGAGGATC GGGAGGGGGTGGATCGGAAGTCCAACTGGTC GAGTCAGGCGGCGGACTTGTCCAGCCCGGAG GTAGCCTGCGCCTCTCCTGTGCTGCCTCCGGT TTTACCTTCTCGACCTATGCCATGAACTGGGT GCGCCAAGCACCTGGGAAGGGACTCGAATGG GTCGGCAGGATTCGGTCCAAGGCCAACAACT ACGCTACCTACTACGCCGACTCGGTCAAGGG GCGGTTCACTATTTCCCGCGACGACTCCAAGA ACACTCTGTATCTTCAGATGAATAGCTTGAGA GCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGCGTGC GCCACGGGAACTTCGGCGATTCCTACGTGTCC TGGTTCGCTTACTGGGGACAGGGCACCCTGG TCACCGTGTCAAGCGGAAAGCCCGGGTCCGG AAAACCCGGGTCGGGAAAGCCGGGGAGCGG AAAGCCCGGTTCACAGGCGGTGGTGACCCAA GAACCCTCCCTGACCGTGTCACCGGGAGGCA

		CCGTGACCCTGACTTGCGGGAGCTCCACTGG CGCAGTGACTACATCCAACTACGCCAACTGG GTGCAGCAGAAGCCTGGAAAGTCCCCGAGAG GACTCATTGGAGGAACCAACAAGAGAGCCCC TGGTGTCCCTGCCCGCTTTAGCGGTTCGCTGT TGGGAGGAAAGGCCGCTCTGACTATTTCCGG CGCTCAGCCAGAGGACGAGGCTGACTACTAC TGCGCATTGTGGTACTCCAATCACTGGGTGTT CGGAGGGGGCACTAAGCTGACCGTGCTGGGT GGTGGCGGATCTGGTGGTGGCGGCTCGAAAA CCCACACCTGTCCACCTTGTCCGGCGCCTCCT GTCGCTGGACCCTCCGTGTTCCTCTTCCCTCC CAAGCCGAAGGATACGCTGATGATCAGCCGG ACCCCCGAAGTGACTTGTGTGGTGGTGGATG TGAAGCACGAAGATCCCGAAGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGAGTGGAGGTCCACAAT GCCAAGACCAAGCCGCGGGAAGAACAGTAC AACTCGACCTACCGGGTGGTCAGCGTGCTGA CTGTGCTCCACCAAGACTGGCTGAACGGGAA GGAGTACAAGTGCAAAGTGTCGAACAAGGCC CTTCCTGCACCTATCGAAAAGACCATCTCCAA GGCGAAAGGACAGCCGAGAGAGCCCCAGGT CTACACTCTGCCGCCATCCAGAGAGCAAATG ACCAAGAACCAAGTCAAGCTGACCTGTCTTG TCAAGGGTTTCTACCCGTCCGATATCGCGGTC GAATGGGAGTCAAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACTACCCCACCGGTGCTTGACTCC GACGGTTCGTTCTTTCTGTACTCCAAGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAAGGGAAT GTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAAGCCCT GCATAACCACTACACCCAGAAGTCGCTCAGC CTGTCCCCTGGAAAA
ТАБЛИЦА 21E **Бивалентное AB3 к BCMA-CD3** (формат 1×1 hBCMA Fab/hCD3 scFv)		

	SEQ ID NO	**Последовательность**
***Fab к BCMA (B61*-11**)		
CDR-H1 (Kabat)	39	SYGMH
CDR-H2 (Kabat)	112	VISYTGSNKYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	49	SGYALHDDYYGLDV
CDR-H1 (Chothia)	138	GFTVSSY
CDR-H2 (Chothia)	140	SYTGSN
CDR-H3 (Chothia)	49	SGYALHDDYYGLDV
CDR-H1 (IMGT)	162	GFTVSSYG
CDR-H2 (IMGT)	165	ISYTGSNK
CDR-H3 (IMGT)	51	GGSGYALHDDYYGLDV
VH	224	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	591	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGGGGAG TCGTGCAGCCTGGACGCTCCCTGAGACTGTCC TGTGCGGCTTCGGGATTCACTGTGTCCAGCTA CGGCATGCATTGGGTCCGCCAAGCACCGGGA AAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGTGATCTCCT ACACCGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACAG CGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCAAGGGAC AACTCCAAGAATACCCTGTATCTGCAAATGA ACTCGCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACG ATGACTACTACGGGCTCGATGTCTGGGGACA GGGGACGCTCGTGACTGTGTCCTCG
Тяжелая цепь Fab	592	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV

		TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS C
ДНК, кодирующая тяжелую цепь	593	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGGGGAG TCGTGCAGCCTGGACGCTCCCTGAGACTGTCC TGTGCGGCTTCGGGATTCACTGTGTCCAGCTA CGGCATGCATTGGGTCCGCCAAGCACCGGGA AAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGTGATCTCCT ACACCGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACAG CGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCAAGGGAC AACTCCAAGAATACCCTGTATCTGCAAATGA ACTCGCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACG ATGACTACTACGGGCTCGATGTCTGGGGACA GGGGACGCTCGTGACTGTGTCCTCGGCTAGC ACCAAGGGCCCGTCAGTGTTTCCTCTGGCCCC AAGCTCCAAGTCCACCTCCGGTGGTACAGCC GCGTTGGGATGCTTGGTCAAGGACTACTTTCC GGAACCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGC GCCCTGACTAGCGGAGTGCACACCTTCCCCG CTGTGCTGCAGTCTAGCGGGCTGTATTCCCTC TCGTCCGTGGTCACCGTGCCGTCCTCATCCCT GGGAACCCAGACCTACATTTGCAACGTGAAC CACAAGCCGTCAGACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAGCCGAAGTCCTGC
CDR-L1 (Kabat)	26	TGTSSDVGGYNYVS
CDR-L2 (Kabat)	102	DVSNRLR
CDR-L3 (Kabat)	110	SSYTSSSALYV
CDR-L1 (Chothia)	27	TSSDVGGYNY
CDR-L2 (Chothia)	31	DVS
CDR-L3 (Chothia)	136	YTSSSALY
CDR-L1 (IMGT)	28	SSDVGGYNY
CDR-L2 (IMGT)	31	DVS
CDR-L3 (IMGT)	110	SSYTSSSALYV
VL	200	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY

		VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVL
ДНК, кодирующая VL	594	CAGTCGGCGCTGACTCAGCCCGCATCCGTGA GCGGTTCACCGGGACAGAGCATCACCATTTC CTGCACCGGAACCTCAAGCGACGTGGGCGGC TACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCC GGGAAAGGCCCCAAAGCTCATGATCTACGAC GTGTCCAATAGACTGCGGGGAGTGTCCAACC GGTTCTCGGGAAGCAAATCCGGCAACACTGC TTCCCTGACCATCAGCGGACTCCAGGCCGAA GATGAGGCCGACTACTACTGCTCATCCTACAC GTCCTCTTCGGCGCTTTACGTGTTCGGGTCGG GGACCAAGGTCACCGTCCTG
Легкая цепь Fab	510	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
ДНК, кодирующая легкую цепь	595	CAGTCGGCGCTGACTCAGCCCGCATCCGTGA GCGGTTCACCGGGACAGAGCATCACCATTTC CTGCACCGGAACCTCAAGCGACGTGGGCGGC TACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCC GGGAAAGGCCCCAAAGCTCATGATCTACGAC GTGTCCAATAGACTGCGGGGAGTGTCCAACC GGTTCTCGGGAAGCAAATCCGGCAACACTGC TTCCCTGACCATCAGCGGACTCCAGGCCGAA GATGAGGCCGACTACTACTGCTCATCCTACAC GTCCTCTTCGGCGCTTTACGTGTTCGGGTCGG GGACCAAGGTCACCGTCCTGGGCCAACCTAA GGCGGCGCCCTCAGTGACCCTGTTCCCTCCGT CGTCTGAAGAACTCCAGGCCAACAAGGCCAC CCTCGTGTGCCTGATTTCGGACTTCTACCCGG

		GAGCCGTCACTGTGGCCTGGAAGGCCGACAG CAGCCCAGTGAAGGCCGGCGTGGAAACTACC ACCCCGTCCAAGCAGTCCAACAATAAGTACG CAGCCAGCTCCTACCTGTCCCTGACCCCCGAA CAATGGAAGTCACACAGATCCTACTCCTGTC AAGTCACCCACGAGGGCAGCACTGTCGAAAA GACCGTGGCACCGACTGAGTGCTCG
scFv κ CD3 (~30нМ) **(CD3-23)**		
CDR-H1 (Kabat)	305	TYAMN
CDR-H2 (Kabat)	338	RIRSKANNYATYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (Chothia)	378	GFTFSTY
CDR-H2 (Chothia)	559	RSKANNYA
CDR-H3 (Chothia)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (IMGT)	560	GFTFSTYA
CDR-H2 (IMGT)	561	IRSKANNYAT
CDR-H3 (IMGT)	562	VRHGNFGDSYVSWFAY
VH	293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	563	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGAT TGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAG TTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCACCT ACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCTGG AAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATCCGG TCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACTATG CCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCATCTCC CGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTCC AAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTC GGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCA

CDR-L1 (Kabat)	315	GSSTGAVTTSNYAN
CDR-L2 (Kabat)	326	GTNKRAP
CDR-L3 (Kabat)	361	ALWYSNHWV
CDR-L1 (Chothia)	374	STGAVTTSNY
CDR-L2 (Chothia)	387	GTN
CDR-L3 (Chothia)	403	WYSNHW
CDR-L1 (IMGT)	564	TGAVTTSNY
CDR-L2 (IMGT)	565	GTNKRAPGVP
CDR-L3 (IMGT)	361	ALWYSNHWV
VL	286	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFS GSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNH WVFGGGTKLTVL
ДНК, кодирующая VL	566	CAGGCTGTGGTCACCCAGGAACCCTCCCTGA CTGTGTCCCCGGGAGGAACCGTGACACTGAC TTGTGGCAGCTCCACCGGAGCCGTGACCACC TCCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAAAAGC CAGGAAAGTCCCCTAGGGGGCTGATCGGTGG CACGAACAAGCGGGCACCTGGAGTGCCTGCC CGATTCTCGGGTAGCCTGCTGGGGGGAAAAG CCGCCCTGACCATTTCGGGCGCTCAGCCAGA GGACGAAGCCGACTATTACTGCGCACTCTGG TACTCCAACCACTGGGTGTTCGGTGGAGGCA CCAAGCTGACCGTGCTG
Линкер	479	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
scFv (VH-линкер-VL)	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL
ДНК scFv	567	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGAT

		TGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAG TTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCACCT ACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCTGG AAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATCCGG TCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACTATG CCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCATCTCC CGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTCC AAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTC GGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCA GGAAAGCCAGGCTCGGGGAAGCCTGGCTCCG GAAAGCCTGGGAGCGGAAAGCCGGGATCGC AGGCTGTGGTCACCCAGGAACCCTCCCTGAC TGTGTCCCCGGGAGGAACCGTGACACTGACT TGTGGCAGCTCCACCGGAGCCGTGACCACCT CCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAAAAGCC AGGAAAGTCCCCTAGGGGGCTGATCGGTGGC ACGAACAAGCGGGCACCTGGAGTGCCTGCCC GATTCTCGGGTAGCCTGCTGGGGGGAAAAGC CGCCCTGACCATTTCGGGCGCTCAGCCAGAG GACGAAGCCGACTATTACTGCGCACTCTGGT ACTCCAACCACTGGGTGTTCGGTGGAGGCAC CAAGCTGACCGTGCTG
Участок целого Ab		
Плечо HC BCMA	509	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

		EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWES DGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая HC	596	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGGGGAG TCGTGCAGCCTGGACGCTCCCTGAGACTGTCC TGTGCGGCTTCGGGATTCACTGTGTCCAGCTA CGGCATGCATTGGGTCCGCCAAGCACCGGGA AAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGTGATCTCCT ACACCGGCTCAAACAAGTACTACGCCGACAG CGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCAAGGGAC AACTCCAAGAATACCCTGTATCTGCAAATGA ACTCGCTGCGGGCAGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGCGGTGGCTCCGGTTACGCCCTGCACG ATGACTACTACGGGCTCGATGTCTGGGGACA GGGGACGCTCGTGACTGTGTCCTCGGCTAGC ACCAAGGGCCCGTCAGTGTTTCCTCTGGCCCC AAGCTCCAAGTCCACCTCCGGTGGTACAGCC GCGTTGGGATGCTTGGTCAAGGACTACTTTCC GGAACCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGC GCCCTGACTAGCGGAGTGCACACCTTCCCCG CTGTGCTGCAGTCTAGCGGGCTGTATTCCCTC TCGTCCGTGGTCACCGTGCCGTCCTCATCCCT GGGAACCCAGACCTACATTTGCAACGTGAAC CACAAGCCGTCAGACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAGCCGAAGTCCTGCGACAAGACCCA TACTTGTCCTCCTTGCCCCGCTCCACCTGTGG CGGGACCTTCCGTGTTCCTTTTCCCGCCGAAG CCGAAGGACACTCTGATGATCTCGCGGACTC CCGAAGTCACTTGCGTGGTGGTGGACGTCAA ACACGAAGATCCCGAGGTCAAGTTCAATTGG TACGTGGACGGGGTGGAAGTCCACAACGCCA AGACTAAGCCGCGCGAGGAAGAGTACAATTC CACTTACCGGGTCGTGTCGGTGCTGACTGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTA

		CAAGTGCAAAGTGTCGAACAAGGCCCTGCCT GCACCAATCGAAAAGACCATTAGCAAAGCCA AGGGCCAGCCGAGAGAACCCCAAGTCTACAC TCTGCCACCATCCCGCGAAGAAATGACCAAG AACCAAGTGTCGCTGACGTGCGACGTGTCGG GATTCTACCCGTCCGATATTGCCGTGGAATGG GAGAGCGACGGCCAACCCGAGAACAACTACA AGACTACCCCCCCCGTCTTGGATTCCGATGGT TCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGA TAAGTCCCGATGGGAGCAGGGCGATGTGTTC TCGTGCTCCGTGATGCATGAAGCCCTGCACA ACCACTATACCCAGAAGTCACTGTCGCTGAG CCCTGGGAAG
Плечо LC BCMA	510	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
ДНК, кодирующая LC	595	CAGTCGGCGCTGACTCAGCCCGCATCCGTGA GCGGTTCACCGGGACAGAGCATCACCATTTC CTGCACCGGAACCTCAAGCGACGTGGGCGGC TACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCC GGGAAAGGCCCCAAAGCTCATGATCTACGAC GTGTCCAATAGACTGCGGGGAGTGTCCAACC GGTTCTCGGGAAGCAAATCCGGCAACACTGC TTCCCTGACCATCAGCGGACTCCAGGCCGAA GATGAGGCCGACTACTACTGCTCATCCTACAC GTCCTCTTCGGCGCTTTACGTGTTCGGGTCGG GGACCAAGGTCACCGTCCTGGGCCAACCTAA GGCGGCGCCCTCAGTGACCCTGTTCCCTCCGT CGTCTGAAGAACTCCAGGCCAACAAGGCCAC CCTCGTGTGCCTGATTTCGGACTTCTACCCGG GAGCCGTCACTGTGGCCTGGAAGGCCGACAG

		CAGCCCAGTGAAGGCCGGCGTGGAAACTACC ACCCCGTCCAAGCAGTCCAACAATAAGTACG CAGCCAGCTCCTACCTGTCCCTGACCCCCGAA CAATGGAAGTCACACAGATCCTACTCCTGTC AAGTCACCCACGAGGGCAGCACTGTCGAAAA GACCGTGGCACCGACTGAGTGCTCG
Плечо CD3	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLE PKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
ДНК, кодирующая CD3	569	GAAGTGCAGCTTGTGGAGTCCGGGGGAGGAT TGGTCCAACCCGGTGGCTCGCTGAGGCTGAG TTGCGCCGCTTCGGGGTTTACCTTCAGCACCT ACGCTATGAACTGGGTCAGACAGGCGCCTGG AAAGGGTTTGGAGTGGGTCGGACGCATCCGG TCCAAGGCCAACAACTACGCGACTTACTATG CCGACTCCGTCAAGGGACGGTTCACCATCTCC CGGGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTCC AAATGAACTCCCTTCGGGCCGAAGATACCGC CGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTC GGCGACTCCTACGTGTCCTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCA GGAAAGCCAGGCTCGGGGAAGCCTGGCTCCG

		GAAAGCCTGGGAGCGGAAAGCCGGGATCGC AGGCTGTGGTCACCCAGGAACCCTCCCTGAC TGTGTCCCCGGGAGGAACCGTGACACTGACT TGTGGCAGCTCCACCGGAGCCGTGACCACCT CCAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAAAAGCC AGGAAAGTCCCCTAGGGGGCTGATCGGTGGC ACGAACAAGCGGGCACCTGGAGTGCCTGCCC GATTCTCGGGTAGCCTGCTGGGGGGAAAAGC CGCCCTGACCATTTCGGGCGCTCAGCCAGAG GACGAAGCCGACTATTACTGCGCACTCTGGT ACTCCAACCACTGGGTGTTCGGTGGAGGCAC CAAGCTGACCGTGCTGGAGCCAAAGTCAAGC GACAAAACTCACACTTGCCCTCCTTGTCCGGC TCCTCCTGTGGCTGGTCCCTCCGTGTTCCTCTT CCCGCCGAAGCCGAAGGACACCCTCATGATT TCCCGGACGCCCGAAGTCACTTGTGTGGTGGT CGATGTGAAGCATGAGGACCCCGAAGTGAAG TTCAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTCC ACAACGCCAAGACCAAGCCGCGCGAAGAAC AGTACAACAGCACCTACCGCGTCGTGAGCGT GCTCACCGTGCTCCACCAAGATTGGCTGAAC GGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACA AGGCCCTTCCTGCACCTATTGAAAAGACTATT AGCAAGGCCAAGGGACAGCCCCGCGAACCTC AAGTGTACACTCTGCCGCCGTCCAGAGAGCA GATGACCAAAAACCAGGTCAAGCTCACTTGT CTCGTGAAGGGCTTCTACCCGTCCGATATCGC GGTCGAATGGGAGTCAAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACTACCCCACCGGTGCTTG ACTCCGACGGTTCGTTCTTTCTGTACTCCAAG CTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAAG GGAATGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA AGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAAGTCG CTCAGCCTGTCCCCTGGAAAA
ТАБЛИЦА 21F		

Тривалентное AB3 (формат 2×1 hBCMA Fab/hCD3 scFv)		
	SEQ ID NO	**Последовательность**
Fab к BCMA **(B61-11)**		
CDR-H1 (Kabat)	39	SYGMH
CDR-H2 (Kabat)	112	VISYTGSNKYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	49	SGYALHDDYYGLDV
CDR-H1 (Chothia)	138	GFTVSSY
CDR-H2 (Chothia)	140	SYTGSN
CDR-H3 (Chothia)	49	SGYALHDDYYGLDV
CDR-H1 (IMGT)	162	GFTVSSYG
CDR-H2 (IMGT)	165	ISYTGSNK
CDR-H3 (IMGT)	51	GGSGYALHDDYYGLDV
VH	224	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	597	CAAGTGCAGCTTGTGGAGTCGGGAGGGGGAG TGGTGCAGCCTGGTCGCTCACTGAGGCTGAG CTGTGCTGCCTCCGGCTTTACCGTGTCCTCCT ACGGAATGCATTGGGTCAGACAGGCACCGGG AAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCGTCATCAGC TACACCGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACT CAGTGAAGGGGCGGTTCACTATTAGCCGCGA TAACTCGAAGAATACCCTGTATCTGCAAATG AACTCTTTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGGAGGCTCCGGTTACGCGCTCCA CGACGACTACTACGGACTGGACGTGTGGGGA CAGGGGACTCTCGTGACCGTGTCGTCC
Тяжелая цепь Fab	592	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY

		CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS C
ДНК, кодирующая тяжелую цепь	598	CAAGTGCAGCTTGTGGAGTCGGGAGGGGGAG TGGTGCAGCCTGGTCGCTCACTGAGGCTGAG CTGTGCTGCCTCCGGCTTTACCGTGTCCTCCT ACGGAATGCATTGGGTCAGACAGGCACCGGG AAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCGTCATCAGC TACACCGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACT CAGTGAAGGGGCGGTTCACTATTAGCCGCGA TAACTCGAAGAATACCCTGTATCTGCAAATG AACTCTTTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGGAGGCTCCGGTTACGCGCTCCA CGACGACTACTACGGACTGGACGTGTGGGGA CAGGGGACTCTCGTGACCGTGTCGTCCGCTA GCACCAAGGGACCGAGCGTGTTCCCGCTGGC GCCGAGCAGCAAATCGACTTCTGGGGGAACC GCAGCCCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCGGAACCAGTCACTGTGTCCTGGAACAGC GGTGCCCTCACCTCGGGCGTGCACACCTTCCC GGCCGTGCTGCAGTCTAGCGGACTCTACTCGC TCTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCCTCATCA CTGGGAACCCAGACATACATTTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCGGACACTAAGGTGGACAA AAAAGTGGAACCAAAGTCCTGC
CDR-L1 (Kabat)	26	TGTSSDVGGYNYVS
CDR-L2 (Kabat)	102	DVSNRLR
CDR-L3 (Kabat)	110	SSYTSSSALYV
CDR-L1 (Chothia)	27	TSSDVGGYNY
CDR-L2 (Chothia)	31	DVS
CDR-L3 (Chothia)	136	YTSSSALY
CDR-L1 (IMGT)	28	SSDVGGYNY

CDR-L2 (IMGT)	31	DVS
CDR-L3 (IMGT)	110	SSYTSSSALYV
VL	200	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVL
ДНК, кодирующая VL	599	CAATCCGCCCTGACTCAGCCGGCCAGCGTGT CAGGTTCCCCGGGCCAAAGCATTACCATCTCC TGCACTGGGACCTCCTCCGATGTCGGGGGCT ACAACTACGTGTCGTGGTATCAGCAGCACCC TGGAAAGGCGCCCAAGCTGATGATCTACGAC GTGTCCAACCGGCTGAGGGGAGTCAGCAACC GCTTCAGCGGCTCCAAGTCCGGAAACACCGC ATCACTCACAATCAGCGGTCTGCAGGCTGAG GATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCTACAC CTCCTCCTCGGCGCTTTACGTCTTTGGGTCGG GAACCAAAGTCACTGTGCTG
Легкая цепь Fab	510	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
ДНК, кодирующая легкую цепь	600	CAATCCGCCCTGACTCAGCCGGCCAGCGTGT CAGGTTCCCCGGGCCAAAGCATTACCATCTCC TGCACTGGGACCTCCTCCGATGTCGGGGGCT ACAACTACGTGTCGTGGTATCAGCAGCACCC TGGAAAGGCGCCCAAGCTGATGATCTACGAC GTGTCCAACCGGCTGAGGGGAGTCAGCAACC GCTTCAGCGGCTCCAAGTCCGGAAACACCGC ATCACTCACAATCAGCGGTCTGCAGGCTGAG GATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCTACAC CTCCTCCTCGGCGCTTTACGTCTTTGGGTCGG GAACCAAAGTCACTGTGCTGGGACAGCCGAA

		GGCAGCCCCATCCGTGACCCTGTTCCCCCCGT CATCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCCAC CCTCGTGTGCCTGATTAGCGACTTCTACCCTG GAGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACTC CAGCCCAGTGAAGGCCGGAGTGGAGACTACC ACCCCGAGCAAACAGTCGAACAATAAGTACG CCGCGTCATCGTACCTGTCCCTCACGCCCGAA CAGTGGAAGTCCCATAGATCGTACTCCTGCC AAGTGACCCACGAGGGCAGCACTGTGGAAAA GACTGTGGCCCCTACCGAGTGCTCT
***scFv κ CD3 (~30nM)* (CD3-23)**		
CDR-H1 (Kabat)	305	TYAMN
CDR-H2 (Kabat)	338	RIRSKANNYATYYADSVKG
CDR-H3 (Kabat)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (Chothia)	378	GFTFSTY
CDR-H2 (Chothia)	559	RSKANNYA
CDR-H3 (Chothia)	360	HGNFGDSYVSWFAY
CDR-H1 (IMGT)	560	GFTFSTYA
CDR-H2 (IMGT)	561	IRSKANNYAT
CDR-H3 (IMGT)	562	VRHGNFGDSYVSWFAY
VH	293	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS
ДНК, кодирующая VH	574	GAGGTGCAGCTCGTCGAATCCGGTGGAGGGC TGGTGCAACCGGGGGGCTCGCTTAGGCTTAG CTGCGCTGCGTCAGGGTTCACCTTCTCAACTT ACGCGATGAATTGGGTCAGACAGGCACCCGG AAAGGGACTGGAATGGGTCGGAAGAATCAG ATCGAAGGCCAACAACTACGCCACTTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCT CGCGGGACGACTCCAAGAACACTCTGTATCT CCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAGGATACT

		GCGGTGTACTATTGCGTGCGGCATGGAAACT TCGGGGACAGCTACGTCAGCTGGTTCGCCTA CTGGGGCCAAGGCACTCTCGTCACCGTGTCAT CC
CDR-L1 (Kabat)	315	GSSTGAVTTSNYAN
CDR-L2 (Kabat)	326	GTNKRAP
CDR-L3 (Kabat)	361	ALWYSNHWV
CDR-L1 (Chothia)	374	STGAVTTSNY
CDR-L2 (Chothia)	387	GTN
CDR-L3 (Chothia)	403	WYSNHW
CDR-L1 (IMGT)	564	TGAVTTSNY
CDR-L2 (IMGT)	565	GTNKRAPGVP
CDR-L3 (IMGT)	361	ALWYSNHWV
VL	286	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFS GSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNH WVFGGGTKLTVL
ДНК, кодирующая VL	575	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCGAGCCTGA CCGTGTCCCCCGGCGGTACCGTGACCTTGACT TGCGGTTCCTCCACTGGAGCCGTGACTACCTC GAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGAAGCCG GGAAAGTCGCCTCGCGGACTGATCGGTGGAA CTAACAAACGCGCCCCGGGCGTGCCAGCCAG ATTCAGCGGTAGCCTGCTCGGCGGAAAGGCC GCGCTGACCATCTCCGGGGCCCAGCCCGAGG ATGAGGCCGACTATTACTGCGCTCTGTGGTAC TCCAACCACTGGGTGTTTGGCGGGGGCACTA AGCTGACTGTGCTG
Линкер	479	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS
scFv (VH-линкер-VL)	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYA MNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG KPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP

		GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSP RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL
ДНК scFv	576	GAGGTGCAGCTCGTCGAATCCGGTGGAGGGC TGGTGCAACCGGGGGGCTCGCTTAGGCTTAG CTGCGCTGCGTCAGGGTTCACCTTCTCAACTT ACGCGATGAATTGGGTCAGACAGGCACCCGG AAAGGGACTGGAATGGGTCGGAAGAATCAG ATCGAAGGCCAACAACTACGCCACTTACTAC GCCGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACTATCT CGCGGGACGACTCCAAGAACACTCTGTATCT CCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAGGATACT GCGGTGTACTATTGCGTGCGGCATGGAAACT TCGGGGACAGCTACGTCAGCTGGTTCGCCTA CTGGGGCCAAGGCACTCTCGTCACCGTGTCAT CCGGGAAGCCGGGTTCCGGAAAGCCTGGATC GGGCAAACCGGGATCGGGAAAACCCGGAAG CCAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCGAGCCTG ACCGTGTCCCCCGGCGGTACCGTGACCTTGAC TTGCGGTTCCTCCACTGGAGCCGTGACTACCT CGAACTACGCCAACTGGGTGCAGCAGAAGCC GGGAAAGTCGCCTCGCGGACTGATCGGTGGA ACTAACAAACGCGCCCCGGGCGTGCCAGCCA GATTCAGCGGTAGCCTGCTCGGCGGAAAGGC CGCGCTGACCATCTCCGGGGCCCAGCCCGAG GATGAGGCCGACTATTACTGCGCTCTGTGGTA CTCCAACCACTGGGTGTTTGGCGGGGGCACT AAGCTGACTGTGCTG
Fc-*участок*		
Плечо HC BCMA	509	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

		VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWES DGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
ДНК, кодирующая HC	601	CAAGTGCAGCTTGTGGAGTCGGGAGGGGGAG TGGTGCAGCCTGGTCGCTCACTGAGGCTGAG CTGTGCTGCCTCCGGCTTTACCGTGTCCTCCT ACGGAATGCATTGGGTCAGACAGGCACCGGG AAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCGTCATCAGC TACACCGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACT CAGTGAAGGGGCGGTTCACTATTAGCCGCGA TAACTCGAAGAATACCCTGTATCTGCAAATG AACTCTTTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGGAGGCTCCGGTTACGCGCTCCA CGACGACTACTACGGACTGGACGTGTGGGGA CAGGGGACTCTCGTGACCGTGTCGTCCGCTA GCACCAAGGGACCGAGCGTGTTCCCGCTGGC GCCGAGCAGCAAATCGACTTCTGGGGGAACC GCAGCCCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCGGAACCAGTCACTGTGTCCTGGAACAGC GGTGCCCTCACCTCGGGCGTGCACACCTTCCC GGCCGTGCTGCAGTCTAGCGGACTCTACTCGC TCTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCCTCATCA CTGGGAACCCAGACATACATTTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCGGACACTAAGGTGGACAA AAAAGTGGAACCAAAGTCCTGCGACAAGACC CACACTTGTCCGCCCTGCCCTGCCCCTCCCGT GGCGGGCCCGTCAGTGTTTCTGTTTCCGCCAA AGCCTAAGGATACCCTCATGATCAGCCGCAC TCCTGAAGTGACCTGTGTCGTGGTGGACGTG

		AAACACGAGGACCCGGAGGTCAAGTTTAATT GGTACGTGGATGGGGTGGAGGTGCACAACGC CAAAACTAAGCCCCGGGAAGAAGAGTACAAT TCCACCTACCGCGTCGTGTCAGTGTTGACGGT CCTGCACCAAGACTGGCTGAACGGAAAGGAG TACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCACTGC CCGCCCCCATCGAAAAGACCATTTCAAAAGC TAAGGGCCAGCCGCGGGAACCACAGGTCTAC ACCCTGCCTCCCTCCCGGGAAGAGATGACCA AGAACCAAGTCTCCCTCACGTGTGACGTGTCC GGCTTCTACCCTTCGGACATTGCTGTGGAATG GGAGTCCGACGGGCAGCCCGAAAACAACTAC AAGACCACTCCCCCTGTGCTGGACTCCGACG GCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTCACCGTC GATAAGTCGAGATGGGAGCAGGGAGATGTGT TCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAT AACCATTACACTCAGAAGTCCCTCTCCCTGTC CCCTGGGAAG
Плечо LC BCMA	510	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRLRGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSALY VFGSGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
ДНК, кодирующая LC	600	CAATCCGCCCTGACTCAGCCGGCCAGCGTGT CAGGTTCCCCGGGCCAAAGCATTACCATCTCC TGCACTGGGACCTCCTCCGATGTCGGGGGCT ACAACTACGTGTCGTGGTATCAGCAGCACCC TGGAAAGGCGCCCAAGCTGATGATCTACGAC GTGTCCAACCGGCTGAGGGGAGTCAGCAACC GCTTCAGCGGCTCCAAGTCCGGAAACACCGC ATCACTCACAATCAGCGGTCTGCAGGCTGAG GATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCTACAC CTCCTCCTCGGCGCTTTACGTCTTTGGGTCGG

		GAACCAAAGTCACTGTGCTGGGACAGCCGAA GGCAGCCCCATCCGTGACCCTGTTCCCCCCGT CATCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCCAC CCTCGTGTGCCTGATTAGCGACTTCTACCCTG GAGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACTC CAGCCCAGTGAAGGCCGGAGTGGAGACTACC ACCCCGAGCAAACAGTCGAACAATAAGTACG CCGCGTCATCGTACCTGTCCCTCACGCCCGAA CAGTGGAAGTCCCATAGATCGTACTCCTGCC AAGTGACCCACGAGGGCAGCACTGTGGAAAA GACTGTGGCCCCTACCGAGTGCTCT
Плечо CD3	511	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTVSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAVISYTGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CGGSGYALHDDYYGLDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRS KANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLL GGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVF GGGTKLTVLGGGGSGGGGSKTHTCPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV KLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

ДНК, кодирующая CD3	602	CAAGTGCAGCTTGTGGAGTCGGGAGGGGGAG TGGTGCAGCCTGGTCGCTCACTGAGGCTGAG CTGTGCTGCCTCCGGCTTTACCGTGTCCTCCT ACGGAATGCATTGGGTCAGACAGGCACCGGG AAAAGGCCTGGAATGGGTGGCCGTCATCAGC TACACCGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACT CAGTGAAGGGGCGGTTCACTATTAGCCGCGA TAACTCGAAGAATACCCTGTATCTGCAAATG AACTCTTTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGT ACTACTGCGGAGGCTCCGGTTACGCGCTCCA CGACGACTACTACGGACTGGACGTGTGGGGA CAGGGGACTCTCGTGACCGTGTCGTCCGCTA GCACCAAGGGACCGAGCGTGTTCCCGCTGGC GCCGAGCAGCAAATCGACTTCTGGGGGAACC GCAGCCCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCGGAACCAGTCACTGTGTCCTGGAACAGC GGTGCCCTCACCTCGGGCGTGCACACCTTCCC GGCCGTGCTGCAGTCTAGCGGACTCTACTCGC TCTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCCTCATCA CTGGGAACCCAGACATACATTTGCAACGTGA ACCACAAGCCGTCCAACACCAAGGTCGACAA GAAAGTGGAGCCTAAGTCCTGTGGTGGCGGA GGCTCCGGCGGAGGAGGATCGGAGGTGCAGC TCGTCGAATCCGGTGGAGGGCTGGTGCAACC GGGGGGCTCGCTTAGGCTTAGCTGCGCTGCG TCAGGGTTCACCTTCTCAACTTACGCGATGAA TTGGGTCAGACAGGCACCCGGAAAGGGACTG GAATGGGTCGGAAGAATCAGATCGAAGGCCA ACAACTACGCCACTTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGAAGGTTCACTATCTCGCGGGACGACT CCAAGAACACTCTGTATCTCCAAATGAACTC ACTCCGGGCCGAGGATACTGCGGTGTACTAT TGCGTGCGGCATGGAAACTTCGGGGACAGCT ACGTCAGCTGGTTCGCCTACTGGGGCCAAGG CACTCTCGTCACCGTGTCATCCGGGAAGCCG

		GGTTCCGGAAAGCCTGGATCGGGCAAACCGG GATCGGGAAAACCCGGAAGCCAGGCCGTCGT GACCCAGGAACCGAGCCTGACCGTGTCCCCC GGCGGTACCGTGACCTTGACTTGCGGTTCCTC CACTGGAGCCGTGACTACCTCGAACTACGCC AACTGGGTGCAGCAGAAGCCGGGAAAGTCGC CTCGCGGACTGATCGGTGGAACTAACAAACG CGCCCCGGGCGTGCCAGCCAGATTCAGCGGT AGCCTGCTCGGCGGAAAGGCCGCGCTGACCA TCTCCGGGGCCCAGCCCGAGGATGAGGCCGA CTATTACTGCGCTCTGTGGTACTCCAACCACT GGGTGTTTGGCGGGGGCACTAAGCTGACTGT GCTGGGCGGCGGCGGCTCCGGGGGGGGGGGC TCCAAGACCCACACTTGTCCGCCCTGCCCTGC CCCTCCCGTGGCGGGCCCGTCAGTGTTTCTGT TTCCGCCAAAGCCTAAGGATACCCTCATGATC AGCCGCACTCCTGAAGTGACCTGTGTCGTGGT GGACGTGAAACACGAGGACCCGGAGGTCAA GTTTAATTGGTACGTGGATGGGGTGGAGGTG CACAACGCCAAAACTAAGCCCCGGGAAGAAC AGTACAATTCCACCTACCGCGTCGTGTCAGTG TTGACGGTCCTGCACCAAGACTGGCTGAACG GAAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGCACTGCCCGCCCCCATCGAAAAGACCATT TCAAAAGCTAAGGGCCAGCCGCGGGAACCAC AGGTCTACACCCTGCCTCCCTCCCGGGAACA GATGACCAAGAACCAAGTCAAGCTCACGTGT CTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCGGACATTGC TGTGGAATGGGAGTCCAACGGGCAGCCCGAA AACAACTACAAGACCACTCCCCCTGTGCTGG ACTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAG CTCACCGTCGATAAGTCGAGATGGCAGCAGG GAAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCATAACCATTACACTCAGAAGTCCCT CTCCCTGTCCCCTGGGAAG

8.5.1.5. Определение аффинности посредством равновесного титрования в растворе

Равновесное титрование в растворе (SET) выполняли для получения кажущихся KD для биспецифических BCMA-связывающих молекул. В этом формате рекомбинантный BCMA человека и рекомбинантный BCMA макака-крабоеда наносили на планшеты MSD при низкой концентрации, так что концентрации комплекса в идеале были ниже KD. Биспецифические молекулы фиксировали и тестировали при нескольких концентрациях (1 нМ, 0,1 нМ, 0,01 нМ), и каждую концентрацию предварительно инкубировали с титрованным BCMA в растворе. Этому комплексу давали возможность предварительно инкубироваться в течение ночи. Затем эту смесь добавляли в планшет для непродолжительной инкубации для захвата свободных биспецифических молекул. Чем больше свободных биспецифических молекул обнаруживается, тем слабее взаимодействие и, следовательно, слабее аффинность. Вкратце, антиген наносили на стандартные планшеты MSD для связывания (Meso-Scale Discovery, 384-луночный: MSD, № по кат. L21XA, 96-луночный: MSD, № по кат. L15XA) при концентрации 0,2-0,3 мкг/мл в 25 мкл PBS и инкубировали в течение ночи при 4°C.

Биспецифические антитела разводили до фиксированной концентрации (например, 10 пМ) в инкубационном буфере (PBS с 2% BSA (Sigma, № по кат. A4503) и 1% Tween20 и 1% Triton-X (Sigma, № по кат. 234729)) и добавляли в серийное разведение антигена в инкубационном буфере. Образцам позволяли достичь равновесия путем инкубации при комнатной температуре в течение ночи.

Планшеты промывали 3x промывочным буфером (PBS с 0,05% Tween20) и блокировали посредством 100 мкл инкубационного буфера при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем планшеты промывали 3x промывочным буфером. Образцы, содержащие биспецифические антитела (фиксированная концентрация) и антиген (титрование), добавляли в планшет (25 мкл) и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем планшеты промывали 3 раза промывочным буфером. Затем добавляли 25 мкл детекторного антитела (антитела человека (козьего) Sulfo-TAG, 1:1000 в инкубационном буфере, MSD, № по кат. R32AJ-1) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем планшеты промывали 3x промывочным буфером и добавляли 50 мкл 1x MSD буфера для считывания T (с поверхностно-активным веществом, MSD, № по кат. R92TC-1). Затем планшеты считывали на MSD Spector Imager 6000.

Данные анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism v4, при этом фон (среднее значение лунок, не содержащих Fab) вычитали из каждого значения. Значения оси X (концентрация антигена в растворе) преобразовали в $\log_{10}$x.

Значения K_D (KD) подгоняли на основе следующей модели:

Y=(Top-((Top/(2×Fab))×((((10^x)+Fab)+KD)-
((((((10^x)+Fab)+KD)×(((10^x)+Fab)+KD)) -((4×(10^x))×Fab))^0,5))))

Top=сигнал при концентрации антигена=0

x=концентрация BCMA в растворе

Fab=концентрация используемого моновалентного аналита (Fab)

8.5.2. Результаты

Кажущиеся аффинности для каждого из протестированных BCMA-связывающих плеч показаны в таблице 22.

ТАБЛИЦА 22

Аффинность связывания BCMA биспецифических антител к BCMA

Биспецифическая конструкция	**BCMA человека (пМ)**	**BCMA макака-крабоеда (пМ)**
AB1	4503	2526
AB2	200	1060
AB3	61,53	104,6

8.6. Пример 6: Противоопухолевая активность бивалентных и тривалентных AB1 и AB2 к BCMA-CD3 в адаптации адоптивного переноса ортотопической модели опухоли множественной миеломы KMS11-Luc у мышей NSG

8.6.1. Материалы и способы

Противоопухолевую активность би- и тривалентных AB1 и AB2 к BCMA-CD3 тестировали в отношении адаптации адоптивного переноса ортотопической модели опухоли множественной миеломы KMS11-Luc у мышей NSG.

В день 0 клетки KMS11-Luc собирали и суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS) при концентрации 10×10^6 клеток/мл. Самкам мышей NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (мыши NSG) в возрасте ~6 недель (Jackson Laboratories, Мэн, США) инъецировали 1×10^6 клеток KMS11-Luc (в объеме 100 мкл) внутривенно (в/в) в латеральную хвостовую вену.

Через семь дней после инокуляции опухоли каждая мышь получала адоптивный перенос (AdT) $10X10^6$ мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) (в объеме 100 мкл) посредством в/в инъекции в латеральную хвостовую вену. PBMC предварительно выделяли из лейкопака человека, замораживали и хранили в среде Cryostor10 в паровой фазе в резервуаре с жидким азотом до использования. Непосредственно перед AdT PBMC размораживали и суспендировали при концентрации $100X10^6$ клеток/мл в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS).

Когда опухолевая нагрузка (TB) достигала в среднем ~$1,0\times10^7$ фотонов/сек (p/s), что измерялось с помощью биолюминесценции, мышь (n=5/группа) обрабатывали однократным в/в введением бивалентного AB1 к BCMA-CD3, тривалентного AB1 к BCMA-CD3, бивалентного AB2 к BCMA-CD3 или тривалентного AB2 к BCMA-CD3 при уровнях доз 0,03 мг/кг, 0,3 мг/кг или 3,0 мг/кг. Противоопухолевую активность каждого антитела сравнивали с необработанной контрольной группой, которая получала опухолевый имплантат и AdT, но не получала обработку (опухоль+AdT). Группу только с опухолью включали для измерения аллогенного ответа, наблюдаемого у необработанного

контроля. Все обработки вводили в дозе 10 мл/кг в зависимости от массы тела каждой мыши. Противоопухолевую активность определяли по процентному изменению опухолевой нагрузки по сравнению с изменением необработанного контроля (%ΔT/ΔC) или по % регрессии.

Опухолевую нагрузку и массы тела регистрировали дважды в неделю. Опухолевую нагрузку измеряли по интенсивности сигнала биолюминесценции в p/s с использованием системы визуализации биолюминесценции (IVIS200, Perkin Elmer). Противоопухолевую активность определяли по процентному изменению опухолевой нагрузки по сравнению с контролем (%ΔT/ΔC) с использованием формулы: 100 X $\Delta TB_{\text{обработка, время}}/\Delta TB_{\text{контрольная группа, время}}$, если $\Delta TB \geq 0$; или по проценту регрессии: (-1 X (100 X ($TB_{\text{конечная}}$ - $TB_{\text{исходная}}/TB_{\text{исходная}}$), если $\Delta TB < 0$, $TB_{\text{исходная}}$ представляет собой опухолевую нагрузку в день начала обработки (значения %ΔT/ΔC <42% считались указывающими на противоопухолевую активность). Процент изменения массы тела определяли по формуле: 100 X (($BW_{\text{время}}$ - $BW_{\text{исходная}}$)/$BW_{\text{исходная}}$). Статистический анализ с использованием однофакторного ANOVA с критерием множественного сравнения Даннета проводили с использованием программного обеспечения Graphpad Prism, версии 7.03.

На 36 день после имплантации KMS11-Luc всех животных из необработанной контрольной группы подвергли умерщвлению из-за опухолевой нагрузки.

8.6.2. Результаты

8.6.2.1. Противоопухолевая активность бивалентного и тривалентного AB1 к BCMA-CD3

Обработка антителом с помощью бивалентного AB1 к BCMA-CD3 в дозах 0,3 мг/кг и 3,0 мг/кг приводила к значительным регрессиям опухоли на 57,8% и 85,3% соответственно. Обработка антителом с помощью бивалентного AB1 к BCMA-CD3 в дозе 0,03 мг/кг не показала значительной противоопухолевой активности (значение ΔT/ΔC 67,4%). Обработка антителом с помощью тривалентного AB1 к BCMA-CD3 приводила к значительному противоопухолевому ответу при дозах 0,3 мг/кг (ΔT/ΔC 2,4%) и 3,0 мг/кг (регрессия 73,6%). Обработка антителом с помощью тривалентного AB1 к BCMA-CD3 в дозе 0,03 мг/кг не была активной в данной модели (таблица 23, фиг. 13).

ТАБЛИЦА 23

Эффективность in vivo бивалентного или тривалентного AB1 к BCMA-CD3, оцененная в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11-Luc у мышей на 36 день после имплантации

Тестовое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Реакция опухоли			Реакция хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ Опухолевой нагрузки по сравнению с начальной (p/s)	Δ Массы тела по сравнению с	Выживаемость (выжившие/всего)

					(геометрическое среднее) День 36	начальной (%) (среднее ± SEM) День 36	
Необработанный контроль	н. о.	--	--	--	$6,4\times10^{8}$	9,9 ± 3,6	4/5
Бивалентное AB1 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	67,4	--	$4,3\times10^{8}$	9,1 ± 1,6	5/5
Бивалентное AB1 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	--	57,8*	$-2,2\times10^{7}$	10,9 ± 0,9	5/5
Бивалентное AB1 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	--	85,3*	$-1,2\times10^{7}$	1,6 ± 3,4	5/5
Тривалентное AB1 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	100	--	$1,1\times10^{9}$	-0,5 ± 3,4	5/5
Тривалентное AB1 к	0,3	Одна доза/в/в	2,4*	--	$1,53\times10^{7}$	7,7 ± 2,0	5/5

BCMA-CD3							
Тривалентное АВ1 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	--	73,6*	$-1,7\times10^{7}$	-4,3 ± 2,5	5/5
*p < 0,05, критерий множественного сравнения Даннета							

Потеря массы тела, связанная с применением антитела при использовании бивалентного или тривалентного АВ1 к BCMA-CD3, отсутствовала. Изменение массы тела, наблюдаемое при обработке бивалентным и тривалентным АВ1 к BCMA-CD3, скорее всего было связано с началом реакции "трансплантат против хозяина" (GvHD). Потеря массы тела является параметром конечной точки как для бремени болезни, так и для начала GvHD. Через 35-42 дней после инъекции PBMC (28-35 дней после имплантации опухоли) у животных начинали наблюдать потерю массы тела, связанную с GvHD. Животные с высокой опухолевой нагрузкой также демонстрировали потерю массы тела, связанную с бременем болезни. В ходе исследования массы тела увеличивались по сравнению с исходным измерением, проведенным в день имплантации опухоли (таблица 23, фиг. 14). Однако в конце исследования наблюдаемая потеря массы тела относительно максимального прироста свидетельствует о потере массы тела, вызванной GvHD и бременем болезни. Это исследование имело минимальный аллогенный ответ (фиг. 13).

8.6.2.2. Противоопухолевая активность бивалентного и тривалентного АВ2 к BCMA-CD3

Обработка антителом с помощью бивалентного АВ2 к BCMA-CD3 приводила к значительной противоопухолевой активности. Бивалентное АВ2 к BCMA-CD3 в дозе 0,03 мг/кг приводило к значению %ΔT/ΔC 0,9%, а дозы 0,3 мг/кг и 3,0 мг/кг приводили к 90,7% и 91,7% регрессии соответственно. Обработка тривалентным АВ2 к BCMA-CD3 приводила к значительным противоопухолевым ответам со значениями %ΔT/ΔC 2,4% и 5,7% для уровней доз 0,03 мг/кг и 0,3 мг/кг соответственно. Тривалентное АВ2 к BCMA-CD3 в дозе 3,0 мг/кг приводило к 96,8% регрессии (таблица 24, фиг. 13).

ТАБЛИЦА 24

Эффективность in vivo бивалентного или тривалентного АВ2 к BCMA-CD3, оцененная в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11-Luc у мышей на 36 день после имплантации

Тестовое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Реакция опухоли	Реакция хозяина

			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ Опухолевой нагрузки по сравнению с начальной (p/s) (геометрическое среднее) День 36	Δ Массы тела по сравнению с начальной (%) (среднее ± SEM) День 36	Выживаемость (выжившие/всего)
Необработанный контроль	н. о.	-	--	--	$6,7\times10^{8}$	9,9 ± 3,6	4/5
Бивалентное AB2 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	0,9*		$5,7\times10^{6}$	6,4 ± 3,2	5/5
Бивалентное AB2 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	--	90,7*	$-1,5\times10^{7}$	1,3 ± 3,9	5/5
Бивалентное AB2 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	--	91,7*	$-1,70\times10^{7}$	9,3 ± 3,0	5/5
Тривалентное AB2 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	2,4*	--	$1,7\times10^{7}$	14,5 ± 3,0	5/5

Тривалентное АВ2 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	5,7*	--	$3,7\times10^{7}$	9,2 ± 2,3	5/5
Тривалентное АВ2 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	--	96,8*	$-2,2\times10^{6}$	7,0 ± 4,9	5/5
*p < 0,05, критерий множественного сравнения Даннета							

Потеря массы тела, связанная с применением антитела при использовании бивалентного или тривалентного АВ2 к BCMA-CD3, отсутствовала. К концу исследования для этой конструкции не наблюдали потери массы тела из-за начала GvHD (таблица 24, фиг. 14). Это исследование имело минимальный аллогенный ответ (фиг. 13).

8.7. Пример 7: Противоопухолевая активность бивалентных и тривалентных АВ1, АВ2 и АВ3 к BCMA-CD3 в адаптации адоптивного переноса ортотопической модели опухоли множественной миеломы KMS11-Luc у мышей NSG

8.7.1. Материалы и способы

Материалы и способы, использованные в примере 7, соответствуют тем, которые использовали в примере 6, за исключением того, что на 38 день после имплантации KMS11-Luc всех животных из необработанной контрольной группы подвергали умерщвлению из-за опухолевой нагрузки, а оставшихся животных подвергали умерщвлению на 40 день.

8.7.2. Результаты

8.7.2.1. Противоопухолевая активность бивалентного и тривалентного АВ1 к BCMA-CD3

Обработки антителом с помощью бивалентного АВ1 к BCMA-CD3 приводили к значительной противоопухолевой активности. Бивалентное АВ1 к BCMA-CD3 в дозе 0,03 мг/кг приводило к %ΔT/ΔC 24,7%. Бивалентное АВ1 к BCMA-CD3 в дозах 0,3 мг/кг и 3,0 мг/кг приводило к регрессии на 50,7% и 22,7% соответственно. Обработка тривалентным АВ1 к BCMA-CD3 приводила к значительным противоопухолевым ответам при дозах 0,03 мг/кг (ΔT/ΔC 2,6%), 0,3 мг/кг (регрессия 64,2%) и 3,0 мг/кг (регрессия 89,5%) (таблица 25, фиг. 15).

ТАБЛИЦА 25

Эффективность in vivo бивалентного или тривалентного АВ1 к BCMA-CD3,

оцененная в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11-Luc у мышей на 38 день после имплантации							
Тестовое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Реакция опухоли			Реакция хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ Опухолевой нагрузки по сравнению с начальной (p/s) (геометрическое среднее) День 38	Δ Массы тела по сравнению с начальной (%) (среднее ± SEM) День 38	Выживаемость (выжившие/всего) День 38
Необработанный контроль	н. о.	--	--	--	$2,2\times10^{9}$	17,9 ± 4,0	5/5
Бивалентное AB1 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	24,7*	--	$5,3\times10^{8}$	14,8 ± 2,4	5/5
Бивалентное AB1 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	--	50,7*	$-3,9\times10^{6}$	9,9 ± 2,9	5/5
Бивалентное AB1 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	--	22,7*	$-3,6\times10^{6}$	2,9 ± 2,8	5/5
Тривале	0,03	Одна	2,6*	--	$5,5\times10^{7}$	16,0 ± 3,0	5/5

нтное AB1 к BCMA-CD3		доза/в/в					
Тривалентное AB1 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	--	64,2*	$-4,7\times10^{7}$	20,4 ± 4,5	5/5
Тривалентное AB1 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	--	89,5*	$-6,4\times10^{6}$	5,6 ± 5,4	5/5
*$p < 0,05$, критерий множественного сравнения Даннета							

Потеря массы тела, связанная с применением антитела при использовании бивалентного или тривалентного AB1 к BCMA-CD3, отсутствовала. Изменение массы тела, наблюдаемое при обработке бивалентным и тривалентным AB1 к BCMA-CD3, скорее всего связано с началом GvHD. Потеря массы тела является параметром конечной точки как для бремени болезни, так и для начала GvHD. Через 35-42 дней после инъекции PBMC (28-35 дней после имплантации опухоли) у животных начинали наблюдать потерю массы тела, связанную с GvHD. Животные с высокой опухолевой нагрузкой также демонстрировали потерю массы тела, связанную с бременем болезни. В ходе исследования массы тела увеличивались по сравнению с исходным измерением, проведенным в день имплантации опухоли (таблица 25, фиг. 16). Однако в конце исследования наблюдаемая потеря массы тела относительно максимального прироста свидетельствовала о потере массы тела, вызванной GvHD и бременем болезни (таблица 25, фиг. 16).

8.7.2.2. Противоопухолевая активность бивалентного и тривалентного AB2 к BCMA-CD3

Обработки бивалентным антителом AB2 к BCMA-CD3 в дозах 0,3 мг/кг и 3,0 мг/кг приводили к значительной противоопухолевой активности, достигая значений $\%\Delta T/\Delta C$ 33,3% и 0,4% при дозах 0,03 мг/кг и 0,3 мг/кг соответственно. Бивалентное AB2 BCMA-CD3 в дозе 3,0 мг/кг приводило к 96% регрессии. Тривалентное AB2 к BCMA-CD3 приводило к значительному противоопухолевому ответу при всех видах обработки, достигая значений регрессии 66,1% для дозы 0,03 мг/кг, 80,8% для дозы 0,3 мг/кг и 69,3%

для дозы 3,0 мг/кг (таблица 26, фиг. 15).

ТАБЛИЦА 26

Эффективность in vivo бивалентного или тривалентного AB2 к BCMA-CD3, оцененная в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11-Luc у мышей на 38 день после имплантации

Тестовое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Реакция опухоли			Реакция хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ Опухолевой нагрузки по сравнению с начальной (p/s) (геометрическое среднее) День 38	Δ Массы тела по сравнению с начальной (%) (среднее ± SEM) День 38	Выживаемость (выжившие/всего) День 38
Необработанный контроль	н. о.	--	--	--	$2,2\times10^{9}$	17,9 ± 4,0	5/5
Бивалентное AB2 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	33,3	--	$7,2\ x10^{8}$	15,5 ± 3,0	5/5
Бивалентное AB2 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	0,4*	--	$7,9\times10^{6}$	16,9 ± 2,1	5/5
Бивалентное AB2 к	3,0	Одна доза/в/в	--	96,0*	$-2,9\times10^{6}$	8,1 ± 5,5	5/5

BCMA-CD3							
Тривалентное AB2 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	--	66,1*	$-5,6\times10^6$	8,9 ± 3,9	5/5
Тривалентное AB2 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	--	80,8*	$-6,5\times10^6$	2,8 ± 1,4	5/5
Тривалентное AB2 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	--	69,3*	$-4,9\times10^6$	13,6 ± 5,2	5/5
*p < 0,05, критерий множественного сравнения Даннета							

Потеря массы тела, связанная с применением антитела при использовании бивалентного или тривалентного AB2 к BCMA-CD3, отсутствовала. Изменение массы тела, наблюдаемое при обработке бивалентным и тривалентным AB2 к BCMA-CD3, скорее всего связано с началом GvHD. Потеря массы тела является параметром конечной точки как для бремени болезни, так и для начала GvHD. Через 35-42 дней после инъекции PBMC (28-35 дней после имплантации опухоли) у животных начинали наблюдать потерю массы тела, связанную с GvHD. Животные с высокой опухолевой нагрузкой также демонстрировали потерю массы тела, связанную с бременем болезни. В ходе исследования масса тела увеличивалась по сравнению с исходным измерением, проведенным в день имплантации опухоли (таблица 26, фиг. 16). Однако в конце исследования наблюдаемая потеря массы тела относительно максимального прироста свидетельствует о потере массы тела, вызванной GvHD и бременем болезни (таблица 26, фиг. 16).

8.7.2.3. Противоопухолевая активность бивалентного и тривалентного AB3 к BCMA-CD3

Бивалентное AB3 к BCMA-CD3 приводило к значительной противоопухолевой активности с % регрессии 87,6%, 91,3% и 85,2% при дозах 0,03 мг/кг, 0,3 мг/кг и 3,0 мг/кг

соответственно. Обработки тривалентным АВ3 к BCMA-CD3 приводили к значительным противоопухолевым ответам. Тривалентное АВ3 к BCMA-CD3 в дозе 0,03 мг/кг приводило к значению %ΔT/ΔC 29,0%, а дозы 0,3 мг/кг и 3,0 мг/кг приводили к 85,4% и 90,4% регрессии соответственно. (таблица 27, фиг. 15).

ТАБЛИЦА 27

Эффективность in vivo бивалентного или тривалентного АВ3 к BCMA-CD3, оцененная в адаптации адоптивного переноса PBMC человека ортотопической модели опухоли KMS11-Luc у мышей на 38 день после имплантации

Тестовое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Реакция опухоли			Реакция хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ Опухолевой нагрузки по сравнению с начальной (p/s) (геометрическое среднее) День 38	Δ Массы тела по сравнению с начальной (%) (среднее ± SEM) День 38	Выживаемость (выжившие/всего) День 38
Необработанный контроль	н. о.	--	--	--	$2,2\times10^{9}$	17,9 ± 4,0	5/5
Бивалентное АВ3 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	--	87,6*	-4×10^{6}	16,0 ± 5,9	5/5
Бивалентное АВ3 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	--	91,3*	$-3,9\times10^{6}$	21,4 ± 2,9	5/5
Бивален	3,0	Одна	--	85,2*	$-5,60\times10^{6}$	12,2 ± 2,7	5/5

тное АВ3 к BCMA-CD3		доза/в/в					
Тривалентное АВ3 к BCMA-CD3	0,03	Одна доза/в/в	29,0*	--	$6,3\times10^{8}$	5,8 ± 3,3	5/5
Тривалентное АВ3 к BCMA-CD3	0,3	Одна доза/в/в	-	85,4*	$-5,1\times10^{6}$	15,6 ± 3,3	5/5
Тривалентное АВ3 к BCMA-CD3	3,0	Одна доза/в/в	-	90,4*	$-4,6\times10^{6}$	15,7 ± 4,1	5/5
*p < 0,05, критерий множественного сравнения Даннета							

Потеря массы тела, связанная с применением антитела при использовании бивалентного или тривалентного АВ3 к BCMA-CD3, отсутствовала. Изменение массы тела, наблюдаемое при обработке бивалентным и тривалентным АВ3 к BCMA-CD3, скорее всего связано с началом GvHD. Потеря массы тела является параметром конечной точки как для бремени болезни, так и для начала GvHD. Через 35-42 дней после инъекции PBMC (28-35 дней после имплантации опухоли) у животных начинали наблюдать потерю массы тела, связанную с GvHD. Животные с высокой опухолевой нагрузкой также демонстрировали потерю массы тела, связанную с бременем болезни. В ходе исследования массы тела увеличивались по сравнению с исходным измерением, проведенным в день имплантации опухоли (таблица 27, фиг. 16). Однако в конце исследования наблюдаемая потеря массы тела относительно максимального прироста свидетельствует о потере массы тела, вызванной GvHD и бременем болезни (таблица 27, фиг. 16).

8.8. Пример 8: Лизис $BCMA^{+}$ клетки ММ Т-клетками in vitro, опосредованный биспецифическим антителом к BCMAxCD3

8.8.1. Краткий обзор

Эффективность биспецифических антител AB1, AB2 и AB3 к BCMA x CD3 в бивалентном и тривалентном формате в отношении опосредования лизиса линии клеток множественной миеломы (MM) Т-клетками человека измеряли в анализах перенаправленной Т-клеточной цитотоксичности (RTCC). В качестве клеток-мишеней использовали пять линий клеток MM (NCI-H929, MM1S, MOLP8, U266B1, MC116) и BCMA-отрицательную контрольную клеточную линию (NALM6).

8.8.2. Материалы и способы

$BCMA^+$ линии MM (NCI-H929, MM1S, MOLP8, U266B1, MC116), а также контрольную клеточную линию $BCMA^-$ (NALM6) трансдуцировали с использованием лентивирусных частиц (GenTarget Inc, № по кат. LVP435) для конститутивной экспрессии люциферазы. Экспрессию BCMA на клеточной поверхности определяли с помощью проточной цитометрии с использованием меченых посредством BV421 антител к BCMA (клон 19F2, Biolegend 357520, данные получали на BD LSRFortessa и проанализировали с использованием FlowJo, v10).

Т-клетки человека выделяли из периферической крови здоровых доноров-людей. Вначале мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли путем фракционирования из донорской крови с использованием градиента плотности Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare № 17-1440-02). Затем Т-клетки выделяли из PBMC путем отрицательного отбора согласно протоколу, рекомендованному производителем (Miltenyi № 130-096-535). В некоторых исследованиях свежевыделенные Т-клетки использовали в качестве эффекторных клеток непосредственно в анализах RTCC при соотношении эффекторные клетки:клетки-мишени (E:T) 3:1 или 6:1. В других исследованиях выделенные Т-клетки далее размножали с использованием Dynabeads с антителами к CD3/CD28 для активации Т-клеток человека (Gibco № 11132D) в течение девяти дней, затем очищали от гранул магнитным способом и хранили в виде жизнеспособных замороженных аликвот в жидком азоте. Размножившиеся Т-клетки использовали в качестве эффекторных Т-клеток в анализах RTCC, в которых их размораживали из замороженных аликвот, подсчитывали и незамедлительно использовали при соотношении клеток эффектор:мишень (E:T), составляющем 3:1.

Для анализов RTCC с использованием свежих Т-клеток клетки-мишени высевали из расчета 25000 клеток/лунка вместе с 75000 или 150000 клеток/лунка эффекторных клеток (свежевыделенных Т-клеток) в 96-луночные планшеты Costar (Corning 3904) в Т-клеточной среде (TCM). Для анализов RTCC с использованием размноженных Т-клеток клетки-мишени высевали из расчета 7500 клеток/лунка вместе с 22500 клеток/лунка эффекторных клеток (размножившихся Т-клеток) в 384-луночные планшеты (Costar 3765) в TCM. В основе TCM лежит RPMI/1640 с добавлением 10% FBS, 2 мМ L-глутамина, 0,1 мМ заменимых аминокислот, 1 мМ пирувата натрия, 10 мМ HEPES, 0,055 мМ 2-меркаптоэтанола (Gibco 22400089, 16140, 25030-081, 11140-050, 11360-070, 15630-080, 21985-023 соответственно). Биспецифические антитела отдельно разводили в серийных

разведениях и добавляли в лунки. Аналитическую смесь инкубировали при 37°C/5% CO2 в течение 48 часов (свежие Т-клетки) или в течение 20 часов (размножившиеся Т-клетки) с последующими измерениями активности люциферазы для определения жизнеспособности клеток-мишеней (Bright-Glo, Promega, № по кат. E2650) в соответствии с протоколами производителя. Клетки-мишени отдельно без Т-клеток или антител служили в качестве контроля для 100% активности люциферазы (100% жизнеспособности). Данные анализировали с помощью Spotfire, где значения EC50 рассчитывали с использованием подбора кривой логистической регрессии.

8.8.3. Результаты

NCI-H929 экспрессируют высокие уровни BCMA, MM1S, MOLP8 и U266B1 характеризуются средним уровнем экспрессии BCMA, тогда как MC116 показали низкий уровень BCMA на клеточной поверхности (фиг. 17). Контрольная клеточная линия NALM6 не показала детектируемой экспрессии BCMA. Все протестированные бивалентные и тривалентные антитела были селективными в отношении $BCMA^{+}$ клеток множественной миеломы (MM) и опосредовали эффективную активность RTCC за счет размножившихся Т-клеток (фиг. 18). Среди всех бивалентных антител активность RTCC коррелирует с аффинностью к BCMA. Для BCMA-связывающего средства со средней аффинностью AB2 к BCMA-CD3, тривалентное AB2 продемонстрировало более высокую активность, чем бивалентное AB2, на $BCMA^{med}$ и $BCMA^{low}$ клетках MM, но не на $BCMA^{high}$ клетках MM. Для BCMA-связывающих средств с высокой или низкой аффинностью AB3 и AB1 к BCMA-CD3, тривалентный формат не демонстрировал явного преимущества по сравнению с бивалентным форматом на большинстве тестируемых клеточных линий. Аналогичным образом, когда в качестве эффекторных клеток использовали свежевыделенные Т-клетки, антитела к BCMA-CD3 опосредовали RTCC на линиях BCMA+ клеток MM (фиг. 19A и фиг. 19B), что указывает на то, что предварительная активация Т-клеток in vitro не требуется.

8.9. Пример 9: Биспецифические антитела к BCMAxCD3 индуцировали активацию Т-клетки в присутствии $BCMA^{+}$ клеток MM

8.9.1. Краткий обзор

Некоторые пациенты с MM имеют низкое количество Т-лимфоцитов и высокую опухолевую нагрузку, и было показано, что клетки MM экспрессируют молекулы контрольных точек, которые подавляют цитотоксичность Т-клетки. Следовательно, активация и пролиферация Т-клетки являются необходимыми результатами введения биспецифического Ab. Степень активации Т-клетки определяли путем измерения секреции цитокина и пролиферации Т-клетки, опосредованной биспецифическими антителами AB1, AB2 и AB3, в присутствии клеток-мишеней.

8.9.2. Материалы и способы

8.9.2.1. Секреция цитокина

Цитокины измеряли в супернатанте из анализов RTCC с использованием свежих Т-клеток через 48 ч. 96-луночные планшеты центрифугировали при 500xg в течение 5

минут, супернатанты собирали и выполняли количественное определение цитокина с использованием набора V-Plex Pro-inflammatory Panel I (human) (MesoScale Discovery, № по кат. K15049D-4) согласно протоколу производителя.

8.9.2.2. Пролиферация Т-клетки

Клетки-мишени MM1S и MC116 облучали в день проведения анализа и высевали при плотности 60000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты Costar (Corning, № по кат. 3904) в Т-клеточной среде (TCM). Т-клетки были свежевыделены из крови здорового донора, как описано в примере 8. Выделенные Т-клетки метили с помощью 2,5 мкМ Cell Trace Violet в соответствии с протоколом производителя, а затем культивировали совместно с клетками-мишенями при соотношении E:T 1:1. К клеткам добавляли серии разведений антител к BCMA-CD3 в диапазоне от 0,005 пМ до 10 000 пМ и планшеты инкубировали в инкубаторе при 5% CO2 и 37°C в течение 96 ч. После этого клетки собирали, обрабатывали с помощью Human TruStain FcX (Fc Block) [Biolegend, № по кат. 422302] следуя инструкциям производителя, а затем окрашивали с помощью Fixable Viability Dye eFlour 780 (ThermoFisher Scientific, № по кат. 65-0865-14) путем инкубации при 4°C в течение 30 мин. Затем клетки промывали и окрашивали с помощью mAb к CD3 человека, конъюгированных с PerCP-Cy5. (Biolegend, № по кат. 317336), путем инкубации при 4°C в течение 30 мин. Затем образцы проганяли на BD LSR Fortessa и анализировали с помощью FlowJo для определения % пролиферированных CD3+ Т-клеток на основе окрашивания CD3 и разбавления красителя Cell Trace Violet.

8.9.3. Результаты

Все бивалентные и тривалентные антитела к BCMA-CD3 способны индуцировать секрецию цитокина IFNγ и TNFα Т-клетками после совместного культивирования с $BCMA^+$ клетками MM1S или MC116 (фиг. 20A-B). Уровень секретируемых цитокинов коррелировал с аффинностью биспецифических антител. Следует отметить, что тривалентные антитела индуцировали более низкую секрецию TNFα, чем соответствующие бивалентные антитела. Ненацеленное антитело к RSV-CD3 использовали в качестве отрицательного контроля, и обнаружили минимальную секрецию цитокина, за исключением самой высокой протестированной концентрации. Данные показали, что только специфическое по отношению к мишени взаимодействие и активация Т-клеток, опосредованная антителами к BCMA-CD3, индуцируют стойкую секрецию цитокинов.

Все шесть антител к BCMA-CD3 способствовали пролиферации Т-клетки дозозависимым образом в присутствии линий $BCMA^+$ клеток ММ (фиг. 21). Антитело к RSV-CD3, представляющее собой отрицательный контроль, стимулировало пролиферацию Т-клетки только при высоких концентрациях (> 1 мкМ), указывая на то, что требуется одновременное задействование BCMA- и CD3-связывающих плеч для эффективной индукции пролиферации Т-клетки, что согласуется с активностью RTCC и секрецией цитокина. Для бивалентного формата эффективность пролиферации Т-клеток коррелировала с аффинностью антитела. Кроме того, степень пролиферации может

зависеть от плотности BCMA на клеточной поверхности, поскольку $BCMA^{low}$ клетки MC116 индуцировали менее эффективную пролиферацию Т-клетки, чем $BCMA^{med}$ клетки MM1S.

8.10. Пример 10: Временная динамика ответа линии клеток множественной миеломы KMS11 в отношении обработки ингибиторами гамма-секретазы

8.10.1. Краткий обзор

Обработка клеток ММ с помощью GSI ингибирует выделение BCMA как циркулирующего растворимого фактора, что приводит к накоплению BCMA на поверхности клетки. Для определения кинетики активности GSI клетки KMS11 обрабатывали с помощью GSI. Образцы собирали в течение 42 ч.в для измерения sBCMA (выделенного BCMA) и mBCMA (мембранного BCMA). Исследования проводили для того, чтобы определить, насколько быстро клетки реагируют на обработку с помощью GSI, и чтобы определить, как долго эффект обработки с помощью GSI сохраняется после предварительной обработки и удаления препарата.

8.10.2. Материалы и способы

8.10.2.1. Обработка клеток KMS11 с помощью GSI

[01000] Клетки KMS11 культивировали в 6-луночном планшете из расчета 4×10^6 клеток/лунка в 4 мл RPMI1640 с добавлением 20% FBS (Gibco, № по кат. 11875-085, Seradigm, № по кат. 1500-500) на лунку. Исходные растворы GSI получали в DMSO при 10 мМ и добавляли к клеткам при конечных концентрациях 2 нМ для LY411575 (Sigma, № по кат. SML0506) или 200 нМ для PF03084014 (Selleckchem, № по кат. S8018) соответственно. Клетки инкубировали при 37°C/5% CO_2 и образцы собирали в следующие моменты времени: 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30 и 42 ч. Собранные образцы оценивали в отношении экспрессии BCMA с помощью ELISA и проточной цитометрии, как показано ниже.

Исследование предварительной обработки проводили как указано выше, за исключением того, что клетки KMS11 обрабатывали в течение ночи (22 ч.) только с помощью LY411575. Клетки дважды промывали 3 объемами питательной среды и повторно засевали со свежей питательной средой без GSI до исходного объема 4 мл. Клетки инкубировали при 37°C/5% CO2 и образцы собирали в следующие моменты времени: 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30 и 42 ч. 0 часов представляет собой начальную точку после ночной обработки и промывки.

8.10.2.2. Анализ экспрессии BCMA на мембране in vitro с помощью проточной цитометрии

Для каждого собранного образца клетки осаждали посредством центрифугирования. Супернатанты переносили на свежий планшет и замораживали при -20°C для последующего анализа с помощью ELISA. Клеточные осадки ресуспендировали в 50 мкл буфера MACS, содержащего BSA (Miltenyi, № по кат. 130-091-222, 130-091-376), и окрашивали с помощью антитела к BCMA-PE (Biolegend, № по кат. 357504, разведение 3:50) в течение 30 минут при 4°C. Клетки промывали, фиксировали в течение 20 минут в

10% нейтральном забуференном формалине (VWR, № по кат. 16004-126) и хранили при 4°C до тех пор, пока не были собраны образцы со всех временных точек. Образцы со всех временных точек анализировали вместе с помощью проточной цитометрии на приборе BD LSR Fortessa. Для анализа использовали программное обеспечение FlowJo v10. Соотношение средней интенсивности флуоресценции (MFI) PE (BCMA) для лунок, обработанных с помощью GSI, было разделено на MFI для необработанных лунок KMS11. Эти соотношения были нанесены на график в Tibco Spotfire или Graphpad Prism в зависимости от концентрации GSI.

Если была указана плотность рецепторов BCMA, антителосвязывающую способность (ABC) в отношении BCMA клеток KMS11 определяли с использованием гранул Quantum Simply Cellular (Bangs Laboratories, № по кат. 815) в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком. ABC представляет собой расчетное количество рецепторов на клетку.

8.10.2.3. Измерение уровней выделенного BCMA с помощью ELISA

Уровни sBCMA в супернатантах, собранных и замороженных в различные временные точки, определяли с помощью ELISA в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком (R&D Systems, № по кат. DY193). Вкратце, в набор был включен рекомбинантный человеческий белок BCMA-Fc, который использовали для построения стандартной кривой. Собранные образцы анализировали, и концентрации sBCMA экстраполировали из стандартной кривой. Количественные значения, определенные с помощью набора, разделяли на 5,5 для корректировки разницы в молекулярной массе между слитым белком BCMA-Fc, используемым в наборе в качестве стандартной кривой (32554,6 Да), и массой внеклеточного домена BCMA с эндогенным выделением (5899,3 Да). Результаты были нанесены на график в Tibco Spotfire или Graphpad Prism в зависимости от концентрации GSI.

8.10.3. Результаты

Концентрации sBCMA в клетках KMS11 не показывали увеличения с течением времени при обработке с помощью LY411575 или PF03084014 (фиг. 22A, черные линии), тогда как наблюдалось устойчивое увеличение sBCMA с течением времени в необработанных клетках (фиг. 22A, серая линия). Уровни mBCMA увеличивались с течением времени для клеток KMS11, обработанных с помощью LY411575 или PF03084014 (фиг. 22B, черные линии), но оставались постоянными для необработанных клеток KMS11.

Результаты показали, что GSI действуют быстро, с увеличением мембранного BCMA, наблюдаемым всего за 1 час, и с почти максимальным эффектом через 6 часов. GSI продолжали ингибировать выделение BCMA и повышать уровни мембранного BCMA в течение более 30 часов в культуре клеток.

Концентрации sBCMA в клетках KMS11 после предварительной обработки с помощью GSI и удаления (промывки) оставались низкими с очень медленным увеличением с течением времени, тогда как в необработанных клетках накопление

sBCMA происходило гораздо быстрее (фиг. 23A). Уровни mBCMA в необработанных клетках оставались постоянными с течением времени (фиг. 23B). Напротив, плотность mBCMA на обработанных с помощью GSI клетках KMS11 достигала максимального уровня через 4 ч. и сохранялась на уровне, приблизительно в 12 раз превышающем уровень в необработанных клетках, до временной точки 30 ч. перед тем, как снизиться (фиг. 23B).

Данные показали, что при обработке в течение ночи эффект GSI на sBCMA и mBCMA может сохраняться до 30 часов после удаления препарата (промывки).

8.11. Пример 11: Активность бивалентного AB3 в комбинации с GSI

8.11.1. Краткий обзор

Проводили анализ перенаправленной Т-клеточной цитотоксичности (RTCC) для изучения увеличения активности бивалентного AB3 при введении в комбинации с GSI. Анализ проводили с различными комбинациями диапазонов дозы бивалентного AB3 и трех различных GSI в матрице 8×8.

8.11.2. Материалы и способы

8.11.2.1. Выделение и размножение Т-клетки здорового человека

Т-клетки человека выделяли из периферической крови здоровых доноров-людей. Вначале мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли путем фракционирования из донорской крови с использованием градиента плотности Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare № 17-1440-02). Затем Т-клетки выделяли из PBMC путем отрицательного отбора согласно протоколу, рекомендованному производителем (Miltenyi № 130-096-535). Выделенные Т-клетки далее размножали с использованием Dynabeads с антителами к CD3/CD28 для активации Т-клеток человека (Gibco № 11132D) в течение девяти дней, затем очищали от гранул магнитным способом и хранили в виде жизнеспособных замороженных аликвот в жидком азоте. Размножившиеся Т-клетки использовали в качестве эффекторных Т-клеток в анализах RTCC, в которых их размораживали из замороженных аликвот, подсчитывали и незамедлительно использовали при соотношении клеток эффектор:мишень (E:T), составляющем 3:1.

8.11.2.2. Анализ RTCC

Клетки-мишени ММ линии KMS11 трансдуцировали для постоянной экспрессии люциферазы, которую использовали для измерения жизнеспособности/выживаемости клеток. Клетки KMS11 осаждали и ресуспендировали в свежей среде непосредственно перед посевом для удаления любого базального уровня выделенного BCMA, который мог присутствовать. 2500 клеток-мишеней KMS11-luc в 25 мкл TCM добавляли в лунки 384-луночных планшетов. 50 нл серийно разведенных бивалентных растворов AB3 и GSI (LY411575, PR03084014 и BMS0708163) акустически распределяли в соответствующие лунки аналитических планшетов. 7500 размноженных Т-клеток, как описано выше, добавляли в соответствующие лунки аналитического планшета в 20 мкл TCM. Аналитическую смесь инкубировали при 37°C/5% CO2 в течение 20 часов с последующими измерениями активности люциферазы для определения жизнеспособности

клеток-мишеней (Bright-Glo, Promega, № по кат. E2650) в соответствии с протоколами производителя. Клетки-мишени отдельно (KMS11) без Т-клеток или антител служили в качестве контроля и представляли 100% активность люциферазы (100% жизнеспособность). Данные наносили на график и анализировали с помощью Spotfire, где значения EC50 рассчитывали с использованием подбора сигмоидальной 4-параметрической кривой нелинейной регрессии.

8.11.3. Результаты

Бивалентное AB3 показало дозозависимый эффект на гибель клетки KMS11 в анализе RTCC. Когда концентрации GSI увеличивались в присутствии бивалентного AB3, кривые ответа сдвигались влево, и это происходило при комбинации каждого из трех GSI: LY411575 (фиг. 24A), PF03084014 (фиг. 24B) и BMS0708163 (фиг. 24C).

LY411575 при 7,8 пМ или ниже не оказывал влияния на активность бивалентного AB3, проявлял небольшой эффект при 31,2 пМ и значительное увеличение активности бивалентного AB3 при концентрациях 125 пМ или выше. Аналогично PF03084014 проявлял умеренное увеличение при 3 нМ и значительное увеличение при 12 нМ или выше. Для BMS-708163 умеренное увеличение наблюдали при 8 нМ, а значительное увеличение наблюдали при 31 нМ или выше. Максимальное увеличение эффективности бивалентного AB3 с помощью комбинации с GSI составляет от 10 до 15 раз (значения EC50 на фиг. 3C). Эти результаты продемонстрировали, что эффективность бивалентного AB3 в отношении RTCC была синергетически увеличена при введении в комбинации с GSI.

8.12. Пример 12: Диапазон эффективных доз GSI для ингибирования выделения BCMA, ингибирования передачи сигналов Notch и синергизма с бивалентным AB3

8.12.1. Краткий обзор

Использовали одинаковые концентрации GSI в различных анализах для наложения и сравнения диапазонов эффективных доз GSI. Влияние GSI на sBCMA и mBCMA клеток KMS11 измеряли повторно, чтобы сопоставить с теми же концентрациями, которые использовали в комбинации с бивалентным AB3. Чтобы определить диапазон эффективных доз GSI для ингибирования NOTCH, клетки HPB-ALL обрабатывали с помощью GSI и оценивали мРНК транскриптов-мишеней NOTCH. Влияние GSI на значения EC50 RTCC бивалентного AB3 (фиг. 24) наносили на график в зависимости от концентрации GSI для наложения и сравнения диапазонов эффективных доз.

8.12.2. Материалы и способы

8.12.2.1. Обработка клеток KMS11 с помощью GSI

Клетки KMS11 культивировали в 96-луночном планшете по 50000 клеток на лунку в конечном объеме 100 мкл, который включал 12-этапную серию 5-кратных разведений GSI в RPMI1640 с добавлением 20% FBS (Gibco, № по кат. 11875-085, Seradigm, № по кат. 1500-500). Начальная концентрация LY411575 (Sigma, № по кат. SML0506) до разведения составляла 1 мкМ. Начальные концентрации PF03084014 (Selleckchem, № по кат. S8018) и BMS-708163 (Selleckchem, № по кат. S1262) до разведения составляли 10 мкМ. Клетки

инкубировали в течение 20 часов при 37°C/5% CO2. Клетки осаждали, супернатант собирали для определения уровней выделенного BCMA с помощью ELISA и клеточные осадки окрашивали для оценки уровней экспрессии BCMA на мембране методом проточной цитометрии в соответствии со способами, описанными в примере 10. Результаты наносили на график в Tibco Spotfire.

8.12.2.2. Анализ ингибирования передачи сигналов NOTCH

Линию клеток Т-клеточной лейкемии HBP-ALL (DSMZ, № по кат. ACC483) культивировали и обрабатывали с помощью GSI таким же образом, как описано выше для клеток KMS11. Клетки инкубировали в течение 29 часов при 37°C/5% CO2, осаждали и лизировали буфером RLT (Qiagen). РНК очищали с использованием RNeasy mini (Qiagen, № по кат. 74106) в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком. Полученную РНК использовали для синтеза кДНК в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком (ABI, № по кат. 4322171). Уровни транскриптов нижестоящих генов-мишеней Notch HES1 и DTX1 (ABI, № по кат. Hs_0017878.m1, Hs_01114113.m1), каждый из которых мультиплексирован с эндогенным контролем, представляющим собой циклофилин А человека (ABI, № по кат. 4326316RE), для нормализации матрицы, оценивали с помощью qPCR на приборе ABI7900 с использованием универсального мастер-микса для ПЦР TaqMan (ABI, № по кат. 4304437) и в соответствии с протоколом, предоставленным поставщиком. Полученные значения порогового цикла (CT) использовали для определения относительной экспрессии каждого гена по сравнению с необработанным контролем. Для каждой лунки CT эндогенного контроля вычитали из CT гена-мишени (дельта CT, ΔCT). Затем дельта CT необработанной контрольной лунки вычитали из дельта CT обработанной лунки (дельта дельта CT, ΔΔCT). Для корректировки логарифмической амплификации ПЦР удвоение продукта с каждым циклом, относительный уровень экспрессии выражали как $2^{-\Delta\Delta CT}$. Необработанные лунки характеризуются относительной экспрессией 1; снижение экспрессии после обработки будет характеризоваться относительным уровнем экспрессии ниже 1. Относительные уровни экспрессии наносили на график в Tibco Spotfire.

8.12.2.3. Значения EC50 RTCC

Данные для комбинаций бивалентного AB3 и GSI из примера 11 (фиг. 24) наносили на график и анализировали с помощью Spotfire, где значения EC50 рассчитывали с использованием подбора сигмоидальной 4-параметрической кривой нелинейной регрессии.

8.12.3. Результаты

Кривые доза-ответ GSI для sBCMA и mBCMA (клетки KMS11), передачи сигналов Notch (клетки HBP-ALL) и активности RTCC бивалентного AB3 (клетки KMS11) в тех же диапазонах доз выравнивали. Обработка с помощью GSI ингибировала sBCMA и усиливала экспрессию mBCMA на клетках KMS11 дозозависимым образом (фиг. 25A). Минимальная концентрация GSI для усиления активности RTCC бивалентного AB3 была немного выше, чем та, которая требуется для уменьшения выделения BCMA. Как и

ожидалось, наибольший синергизм с бивалентным AB3 был достигнут при тех же концентрациях, при которых наблюдался максимальный эффект в отношении sBCMA и mBCMA (фиг. 25A; фиг. 25C). В пределах того же диапазона эффективных доз (обозначенного пунктирными линиями) наблюдали ингибирование передачи сигналов Notch в зависимости от концентрации (фиг. 25B).

8.13. Пример 13: Ответ in vivo на обработку с помощью GSI в модели ксенотрансплантата KMS11

8.13.1. Краткий обзор

Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что GSI, вводимый в комбинации с BCMA-связывающей молекулой (например, BBM), повысит эффективность BCMA-связывающей молекулы при лечении заболеваний и нарушений, связанных с экспрессией BCMA, за счет уменьшения количества растворимого BCMA и увеличения количества связанного с мембраной BCMA, доступного для связывания с BCMA-связывающей молекулой. Проводили исследования для оценки влияния GSI на sBCMA и mBCMA in vivo на модели ксенотрансплантата KMS11.

8.13.2. Материалы и способы

8.13.2.1. Обработка с помощью GSI in vivo

В день 0 клетки KMS11-Luc собирали и суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS) и 50% растворе матригеля при концентрации 25×10^6 клеток/мл. Самкам мышей NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (мыши NSG) в возрасте ~6 недель (Jackson Laboratories, Мэн, США) подкожно (SQ) имплантировали 200 мкл клеточной суспензии для доставки 5×10^6 клеток KMS11-Luc подкожно в правый бок. Через семь дней после инокуляции опухоли каждая мышь получала адоптивный перенос (AdT) $10X10^6$ мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) в 100 мкл посредством в/в инъекции в латеральную хвостовую вену. PBMC предварительно выделяли из лейкопака человека, замораживали и хранили в среде Cryostor10 в паровой фазе в резервуаре с жидким азотом до использования. Непосредственно перед AdT PBMC размораживали и суспендировали при концентрации $100X10^6$ клеток/мл в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS). Когда опухолевая нагрузка (TB) достигала в среднем ~400 мм^3 (день 15), животных рандомизировали и они получали либо среду-носитель в дозе 150 мг/кг, либо PF03084014 в дозе 10 мл/кг BID в течение 5 дней. Через 1, 7, 24 и 48 часов после последней дозы когорты животных (n=3) подвергали умерщвлению, и опухоли и сыворотку извлекали для оценки уровней мембранного BCMA (PD опухоли) и выделенного/растворимого BCMA (сыворотка).

Опухолевую нагрузку и массы тела регистрировали дважды в неделю. Опухолевую нагрузку измеряли штангенциркулем и регистрировали в WinWedge. Массы тела фиксировали и регистрировали в WinWedge.

8.13.2.2. Оценка мембранного BCMA методом проточной цитометрии

Для получения суспензий отдельных клеток из вырезанных опухолей ткани измельчалиножницами с последующей механической гомогенизацией в буфере для

диссоциации, содержащем RPMI (Gibco, Life Technologies) с коллагеназой высокой степени чистоты Liberase™ (Roche) и рекомбиназой ДНКазой I (Roche), с использованием GentleMAX (Miltenyi). После 5-минутной инкубации при 37°C на водяной бане или бане с гранулами гомогенаты гасили с помощью 10% FBS и фильтровали на сите с диаметром пор 70 мкМ (352350, Falcon). Концентрацию суспензий отдельных клеток измеряли на Vi-Cell (Beckman Coulter), и клетки осаждали центрифугированием в течение 5 минут при 1200 об/мин. Супернатанты отбрасывали, а клеточные осадки ресуспендировали в 400 мкл RPMI (Gibco, Life Technologies). Опухолевые клетки высевали в объеме 100 мкл/лунка при плотности клеток от 500000 до 2 миллионов на лунку.

Для окрашивания клеточной поверхности краситель live/dead для определения жизнеспособности добавляли к образцам на чашках в DPBS и инкубировали в течение 30 минут. После окрашивания с помощью live/dead клетки инкубировали с насыщенными концентрациями мышиного Fc block (BD Biosciences) в течение 30 минут с последующей 30-минутной инкубацией с антителами, конъюгированными с флуорохромом, и панель проточной цитометрии приведена в таблице 28.

ТАБЛИЦА 28

Маркер	**Клон**	**Флуорофор**	**Разведение**
BCMA	VICKY	PE	1:50
mCD45	30-F11	FITC	1:50
HLA-ABC	DX17	APC	1:50
Live dead	---	efluor780 (APC-Cy7)	1:1000

Во время процедур блокирования и окрашивания клетки выдерживали на льду и защищали их от света. После окрашивания поверхности клетки фиксировали в 4% PFA и ресуспендировали в 200 мкл 2% FBS+PBS. По завершении исследования все образцы анализировали методом проточной цитометрии. Сбор данных выполняли на проточном цитометре LSR-II (BD biosciences). Рабочие характеристики машины калибровали ежедневно с помощью программы Cytometer Setup в DIVA (BD Biosciences).

Анализ выполняли с использованием программного обеспечения FLOWJO v10.0.7 от Treestar. Для каждого анализа представляющую интерес популяцию гейтировали для идентификации живых лейкоцитов с использованием комбинации морфологических параметров (все клетки: SSC-A по сравнению с FSC-A, отдельные клетки: SSC-H по сравнению с SSC-W) и исключение мертвых клеток с использованием eFluor780 (BD Biosciences). Мечение, специфическое в отношении CD45 мыши, использовали для исключения клеток крови мыши, мечение, специфическое в отношении HLA человека, использовали для выделения и идентификации клеток человека, а затем использовали меченное антитело, специфическое в отношении BCMA человека, для определения мембранных уровней BCMA на опухолевых клетках. Экспрессия BCMA на обработанных образцах по сравнению с необработанными в каждый момент времени была зарегистрированакак средняя интенсивность флуоресценции (MFI).

8.13.2.3. Измерение уровней выделенного BCMA с помощью ELISA

Уровни выделенного BCMA в сыворотке измеряли с помощью ELISA, как описано в примере 10.

8.13.3. Результаты

Уровни мембранного BCMA, измеренные как средняя интенсивность флуоресценции (MFI), показаны на фиг. 26. Уровни выделенного BCMA, представленные как средние данные с помощью SEM, показаны на фиг. 27. Наблюдали 10-кратное повышение mBCMA после обработки с помощью PFZ03084014 по сравнению с обработкой средой-носителем в качестве контроля. Это повышение удерживалось в момент времени 7 часов. К временной точке ≥24 часов после последней дозы уровни mBCMA упали до уровней, аналогичных тем, которые наблюдались для обработки средой-носителем в качестве контроля. Уровни sBCMA снижались в течение 24 часов после последней дозы PFZ03084014. Между 24 и 48 часами после последней дозы уровни sBCMA впоследствии увеличивались, возвращаясь к уровням, сравнимым с уровнями, наблюдаемыми у животных, которых обрабатывали среду-носитель. Результаты данного исследования in vivo свидетельствуют в пользу использования GSI в комбинации с BCMA-связывающими молекулами для лечения заболеваний и нарушений, связанных с экспрессией BCMA, поскольку было обнаружено, что обработка с помощью GSI увеличивает уровни mBCMA и снижает уровни sBCMA.

8.14. Пример 14: Бивалентное AB3 по сравнению с другими BCMA-CD3-биспецифическими молекулами

h2B4_C29 представляет собой биспецифическое антитело к BCMA-CD3, разрабатываемое для лечения множественной миеломы (см. WO2016/0166629). Предварительные данные в отношении бивалентного AB3 и h2B4_C29 из исследований совместного культивирования KMS11 и PBMC/T-клеток указывают на то, что бивалентное AB3 опосредует более низкие уровни индукции цитокина, чем h2B4_C29 (фиг. 28), что позволяет предположить, что пациенты, которые подвергались лечению с помощью AB3, могут иметь пониженный риск синдрома высвобождения цитокина по сравнению с пациентами, которые подвергались лечению с помощью h2B4_C29. Предварительные данные также указывают на то, что Т-клетки, активированные посредством h2B4_C29 в присутствии клеток KMS11, опосредуют большее подавление TCR, чем Т-клетки, активированные посредством бивалентного AB3 (данные не показаны), что позволяет предположить, что бивалентное AB3 может проявлять более устойчивую противораковую активность, чем h2B4_C29.

В модели ксенотрансплантата KMS11 некоторые предварительные данные позволяют предположить, что бивалентное AB3 и h2B4_C29 обладают большей противоопухолевой активностью по сравнению с BCMA-CD3-биспецифическими молекулами от EngMab и Janssen (данные не показаны).

9. КОНКРЕТНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ, ЦИТИРОВАНИЕ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Хотя были проиллюстрированы и описаны различные конкретные варианты осуществления, следует понимать, что различные изменения могут быть осуществлены без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Настоящее изобретение проиллюстрировано с помощью пронумерованных вариантов осуществления, изложенных ниже.

1. BCMA-связывающая молекула, которая специфически связывается с BCMA человека и содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1A-1, таблице 1B-1, таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1K-1(b), таблице 1L-1, таблице 1M-1, таблице 1N-1(a) или таблице 1N-1(b), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1A-2, таблице 1B-2, таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2, таблице 1N-2 или таблице 1N-2 соответственно.

2. BCMA-связывающая молекула, которая специфически связывается с BCMA человека и содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1A-1, таблице 1B-1, таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1L-1, таблице 1M-1 или таблице 1N-1(a), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1A-2, таблице 1B-2, таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2 или таблице 1N-2 соответственно.

3. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1A-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1A-2.

4. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1B-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1B-2.

5. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1C-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1C-2.

6. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1D-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1D-2.

7. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3,

представленные в таблице 1E-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1E-2.

8. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1F-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1F-2.

9. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1G-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1G-2.

10. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1H-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1H-2.

11. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1I-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1I-2.

12. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1J-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1J-2.

13. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1K-1(a), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1K-2.

14. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1K-1(b), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1K-2.

15. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1L-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1L-2.

16. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1M-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1M-2.

17. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3,

представленные в таблице 1N-1(a), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1N-2.

18. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1N-1(b), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1N-2.

19. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C1.

20. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C2.

21. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C3.

22. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C4.

23. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C5.

24. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C6.

25. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C7.

26. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C8.

27. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C9.

28. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C10.

29. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C11.

30. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 3, где

последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C12.

31. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C13.

32. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C14.

33. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C15.

34. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C16.

35. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C17.

36. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C18.

37. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C19.

38. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C20.

39. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C21.

40. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C22.

41. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C23.

42. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C24.

43. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3

представляют собой последовательности из C25.

44. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C26.

45. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C27.

46. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 4, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из C28.

47. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из AB1.

48. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из AB2.

49. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из R1F2.

50. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF03.

51. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF04.

52. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF05.

53. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF06.

54. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF07.

55. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF08.

56. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF09.

57. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF12.

58. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF13.

59. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF14.

60. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF15.

61. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF16.

62. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF17.

63. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF18.

64. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF19.

65. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 5-10, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PALF20.

66. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из AB3.

67. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из PI-61.

68. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-22.

69. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-88.

70. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18,

где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-36.

71. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-34.

72. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-68.

73. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-18.

74. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-47.

75. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-20.

76. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-80.

77. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H2/L2-83.

78. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-1.

79. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-2.

80. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-3.

81. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-4.

82. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-5.

83. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3

представляют собой последовательности из H3-6.

84. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-7.

85. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-8.

86. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-9.

87. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-10.

88. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-11.

89. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-12.

90. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-13.

91. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-14.

92. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 11-18, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из H3-15.

93. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, которая содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи, представленную в таблице 1O-1, и соответствующую последовательность вариабельного участка тяжелой цепи, представленную в таблице 1O-2.

94. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из AB1.

95. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из AB2.

96. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из AB3.

97. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из R1F2.

98. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF03.

99. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF04.

100. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF05.

101. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF06.

102. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF07.

103. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF08.

104. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF09.

105. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF12.

106. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF13.

107. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF14.

108. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF15.

109. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF16.

110. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF17.

111. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF18.

112. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF19.

113. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PALF20.

114. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из PI-61.

115. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-88.

116. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-36.

117. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-34.

118. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-68.

119. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-18.

120. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-47.

121. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-20.

122. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-80.

123. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H2/L2-83.

124. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-1.

125. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-2.

126. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-3.

127. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-4.

128. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-5.

129. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-6.

130. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-7.

131. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-8.

132. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-9.

133. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-10.

134. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-11.

135. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-12.

136. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-13.

137. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-14.

138. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 93, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из H3-15.

139. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-138, которая содержит антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 или однодоменное антитело (SDAB).

140. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 139, которая содержит антитело или фрагмент антитела.

141. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 139, которая содержит scFv.

142. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 141, где scFv содержит последовательность, представленную в таблице 1P.

143. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-142, которая представляет собой полиспецифическую связывающую молекулу.

144. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 143, которая представляет собой биспецифическую связывающую молекулу (BBM).

145. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 144, где BBM содержит:

(a) антигенсвязывающий домен 1 (ABD1), который специфически связывается с BCMA; и

(b) антигенсвязывающий домен 2 (ABD2), который специфически связывается с компонентом комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) человека.

146. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 145, где ABD1 способен связывать BCMA в то же время, когда ABD2 связан с компонентом комплекса TCR человека.

147. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 145 или варианту осуществления 146, где ABD1 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен антитела верблюдовых.

148. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 147, где ABD1 представляет собой scFv.

149. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 147, где ABD1 представляет собой Fab.

150. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 147, где Fab представляет собой гетеродимер Fab.

151. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 147, где ABD1 представляет собой антитело к BCMA или его антигенсвязывающий домен.

152. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-151, где ABD2 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых.

153. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 152, где ABD2 представляет собой scFv.

154. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 152, где ABD2 представляет собой Fab.

155. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 154, где Fab представляет собой гетеродимер Fab.

156. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-155, где компонент комплекса TCR представляет собой CD3.

157. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 156, где ABD2 представляет собой антитело к CD3 или его антигенсвязывающий домен.

158. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности CDR из любого из от CD3-1 до CD3-127.

159. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-1.

160. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-2.

161. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-3.

162. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-4.

163. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-5.

164. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-6.

165. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-7.

166. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-8.

167. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-9.

168. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-10.

169. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-11.

170. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-12.

171. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-13.

172. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-14.

173. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-15.

174. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-16.

175. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-17.

176. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-18.

177. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-19.

178. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-20.

179. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-21.

180. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-22.

181. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-23.

182. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-24.

183. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-25.

184. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-26.

185. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-27.

186. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-28.

187. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-29.

188. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-30.

189. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-31.

190. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-32.

191. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-33.

192. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-34.

193. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-35.

194. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-36.

195. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-37.

196. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-38.

197. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-39.

198. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-40.

199. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-41.

200. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-42.

201. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-43.

202. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-44.

203. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-45.

204. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-46.

205. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-47.

206. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-48.

207. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-49.

208. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-50.

209. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-51.

210. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-52.

211. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-53.

212. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-54.

213. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-55.

214. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-56.

215. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-57.

216. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-58.

217. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-59.

218. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-60.

219. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-61.

220. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-62.

221. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-63.

222. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-64.

223. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-65.

224. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-66.

225. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-67.

226. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-68.

227. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-69.

228. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-70.

229. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-71.

230. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-72.

231. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-73.

232. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-74.

233. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-75.

234. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-76.

235. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-77.

236. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-78.

237. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-79.

238. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-80.

239. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-81.

240. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-82.

241. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-83.

242. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-84.

243. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-85.

244. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-86.

245. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-87.

246. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-88.

247. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-89.

248. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-90.

249. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-91.

250. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-92.

251. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-93.

252. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-94.

253. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-95.

254. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-96.

255. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-97.

256. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-98.

257. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-99.

258. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-100.

259. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-101.

260. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-102.

261. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-103.

262. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-104.

263. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-105.

264. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-106.

265. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-107.

266. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-108.

267. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-109.

268. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-110.

269. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-111.

270. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-112.

271. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-113.

272. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-114.

273. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-115.

274. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-116.

275. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-117.

276. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-118.

277. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-119.

278. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-120.

279. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-121.

280. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-122.

281. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-123.

282. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-124.

283. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-125.

284. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-126.

285. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 158, где ABD2 содержит последовательности CDR из CD3-127.

286. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 159-285, где CDR определены согласно нумерации по Kabat, как представлено в таблице 3B.

287. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 159-178, где CDR определены согласно нумерации по Chothia, как представлено в таблице 3C.

288. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 159-178, где CDR определены согласно комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia, как представлено в таблице 3D.

289. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-1, как представлено в таблице 3A.

290. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-2, как представлено в таблице 3A.

291. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-3, как представлено в таблице 3A.

292. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-4, как представлено в таблице 3A.

293. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-5, как представлено в таблице 3A.

294. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-6, как представлено в таблице 3A.

295. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-7, как представлено в таблице 3A.

296. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-8, как представлено в таблице 3A.

297. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-9, как представлено в таблице 3A.

298. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-10, как представлено в таблице 3A.

299. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-11, как представлено в таблице 3A.

300. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-12, как представлено в таблице 3A.

301. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2

содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-13, как представлено в таблице 3A.

302. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-14, как представлено в таблице 3A.

303. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-15, как представлено в таблице 3A.

304. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-16, как представлено в таблице 3A.

305. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-17, как представлено в таблице 3A.

306. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-18, как представлено в таблице 3A.

307. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-19, как представлено в таблице 3A.

308. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-20, как представлено в таблице 3A.

309. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-21, как представлено в таблице 3A.

310. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-22, как представлено в таблице 3A.

311. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-23, как представлено в таблице 3A.

312. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-24, как представлено в таблице 3A.

313. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-25, как представлено в таблице 3A.

314. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-26,

как представлено в таблице 3A.

315. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 157, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-27, как представлено в таблице 3A.

316. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-155, где компонент комплекса TCR представляет собой TCRα, TCRβ или димер TCRα/β.

317. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 316, где ABD2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий домен.

318. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 317, где ABD2 содержит последовательности CDR из BMA031.

319. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 318, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Kabat.

320. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 318, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Chothia.

321. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 318, где последовательности CDR определены согласно комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia.

322. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 318, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BMA031.

323. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-155, где компонент комплекса TCR представляет собой TCR-γ, TCR-δ или димер TCR-γ/δ.

324. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 323, где ABD2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий домен.

325. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 324, где ABD2 содержит последовательности CDR из δTCS1.

326. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 325, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Kabat.

327. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 325, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Chothia.

328. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 325, где последовательности CDR определены согласно комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia.

329. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 325, где ABD2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из δTCS1.

330. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-151, где ABD2 представляет собой ABD на основе, отличной от каркасной структуры иммуноглобулина.

331. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 330, где ABD2 представляет собой домен Куница, аднексин, аффитело, дарпин, авимер, антикалин,

липокалин, центирин, версателo, ноттин, аднектин, пронектин, аффитин/нанофитин, аффилин, атример/тетранектин, бициклический пептид, цистиновый узел, каркасную структуру Fn3, O-тело, Tn3, аффимер, BD, адгирон, дуокалин, альфателo, белок с повторами Armadillo, репетело или финомер.

332. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-331, которая содержит первый вариант Fc-участка и второй вариант Fc-участка, которые вместе образуют гетеродимер Fc.

333. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены S364K/E357Q : L368D/K370S.

334. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены L368D/K370S : S364.

335. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены L368E/K370S : S364K.

336. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены T411T/E360E/Q362E : D401K.

337. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены L368D 370S : S364/E357L.

338. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены 370S : S364K/E357Q.

339. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены из любого из стерических вариантов, перечисленных на фигуре 4 из WO 2014/110601 (воспроизведены в таблице 6).

340. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены из любого из вариантов, перечисленных на фигуре 5 из WO 2014/110601 (воспроизведены в таблице 6).

341. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены из любого из вариантов, перечисленных на фигуре 6 из WO 2014/110601 (воспроизведены в таблице 6).

342. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 332-341, где первый вариант Fc-участка функционально связан с ABD1, а второй вариант Fc-участка функционально связан с ABD2.

343. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 332-341, где первый вариант Fc-участка функционально связан с ABD2, а второй вариант Fc-участка функционально связан с ABD1.

344. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 332-343, где по меньшей мере один из Fc-участков содержит модификацию, обеспечивающую получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами.

345. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 342, где модификации, обеспечивающие получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, выбраны из таблицы 5.

346. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает G236R.

347. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает S239G.

348. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает S239K.

349. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает S239Q.

350. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает S239R.

351. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает V266D.

352. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает S267K.

353. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает S267R.

354. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает H268K.

355. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает E269R.

356. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает 299R.

357. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает 299K

358. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где

модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает K322A

359. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает A327G

360. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает A327L

361. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает A327N

362. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает A327Q

363. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает L328E

364. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает L328R

365. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает P329A

366. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает P329H

367. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает P329K

368. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает A330L

369. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает A330S/P331S

370. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает I332K

371. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-

рецепторами, включает I332R

372. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает V266D/A327Q

373. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает V266D/P329K

374. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает G236R/L328R

375. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с удалением, включает E233P/L234V/L235A/G236del/S239K.

376. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

377. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G.

378. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G.

379. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает E233P/L234V/L235A/G236del.

380. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает S239K/S267K.

381. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 345, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает 267K/P329K.

382. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 344-381, где Fc-участок, содержащий модификацию, обеспечивающую получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, функционально связан с ABD1.

383. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 344-381, где Fc-участок, содержащий модификацию, обеспечивающую получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, функционально связан с ABD2.

384. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 344-381, где оба Fc-участка содержат модификацию, обеспечивающую получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами.

385. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 332-384, где по меньшей мере один из Fc-участков дополнительно содержит замены, обеспечивающие получение pI-варианта.

386. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 342, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, выбраны из таблицы 8.

387. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pI_ISO(-).

388. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(-)_изостерический_A.

389. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(-)_изостерический_B.

390. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в Pl_ISO(+RR).

391. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pI_ISO(+).

392. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(+)_изостерический_A.

393. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(+)_изостерический_B.

394. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(+)_изостерический_E269Q/E272Q.

395. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(+)_изостерический_E269Q/E283Q.

396. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(+)_изостерический_E2720/E283Q.

397. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 386, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают замены, присутствующие в pl_(+)_изостерический_E269Q.

398. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 385-397, где Fc-участок, функционально связанный с AB1, содержит замены, обеспечивающие получение pI-варианта.

399. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 385-

398, где Fc-участок, функционально связанный с AB1, содержит замены, обеспечивающие получение pI-варианта.

400. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 332-399, где первый и/или второй Fc-участок дополнительно содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из 434A, 434S, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 4361 или V/434S, 436V/428L, 252Y, 252Y/254T/256E, 259I/308F/428L, 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 236R, 328R, 236R/328R, 236N/267E, 243L, 298A и 299T.

401. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 332-399, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 434A, 434S или 434V.

402. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 401, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 428L.

403. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-402, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 308F.

404. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-403, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 259I.

405. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-404, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 436I.

406. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-405, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 252Y.

407. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-406, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 254T.

408. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-407, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 256E.

409. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-408, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 239D или 239E.

410. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-409, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 332E или 332D.

411. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-

410, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 267D или 267E.

412. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-411, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 330L.

413. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-412, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 236R или 236N.

414. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-413, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 328R.

415. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-414, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 243L.

416. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-415, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 298A.

417. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 401-416, где первый и/или второй Fc-участки, дополнительно содержащие одну или несколько аминокислотных замен, содержат аминокислотную замену 299T.

418. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 332, где:

(a) первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены S364K/E357Q : L368D/K370S;

(b) первый и/или второй варианты Fc-участков содержат модификации, обеспечивающие получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, и

(c) первый и/или второй варианты Fc-участков содержат замены, обеспечивающие получение pI-варианта, N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D (pI_(-)_изостерический_A).

419. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 418, где первый вариант Fc-участка функционально связан с ABD1, а второй вариант Fc-участка функционально связан с ABD2.

420. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 418, где первый вариант Fc-участка функционально связан с ABD2, а второй вариант Fc-участка функционально связан с ABD1.

421. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 418-420, где первый вариант Fc-участка содержит модификации, обеспечивающие получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

422. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 418-421, где второй вариант Fc-участка содержит модификации, обеспечивающие получение

варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

423. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 418-422, где первый вариант Fc-участка содержит замены, обеспечивающие получение pI-варианта, N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D (pI_(-)_изостерический_A).

424. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 418-423, где второй вариант Fc-участка содержит замены, обеспечивающие получение pI-варианта, N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D (pI_(-)_изостерический_A).

425. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-331, которая содержит Fc-домен.

426. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 425, где Fc-домен представляет собой гетеродимер Fc.

427. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 426, где гетеродимер Fc содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, представленных в таблице 6.

428. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 426, где гетеродимер Fc содержит модификации типа "выступ в углубление" ("KIH").

429. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 428, где модификации KIH являются любыми из модификаций KIH, описанных в разделе 7.4.1.5.1 или в таблице 6.

430. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 428, где модификации KIH являются любыми из альтернативных модификаций KIH, описанных в разделе 7.4.1.5.2 или в таблице 6.

431. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 426-430, которая содержит модификации с образованием полярных мостиков.

432. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 431, где модификации с образованием полярных мостиков являются любыми из модификаций с образованием полярных мостиков, описанных в разделе 7.4.1.5.7 или в таблице 6.

433. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 426-432, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 1 - Fc 150.

434. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 1 - Fc 5.

435. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 6 - Fc 10.

436. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 11 - Fc 15.

437. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 16 - Fc 20.

438. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая

содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 21 - Fc 25.

439. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 26 - Fc 30.

440. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 31 - Fc 35.

441. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 36 - Fc 40.

442. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 41 - Fc 45.

443. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 46 - Fc 50.

444. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 51 - Fc 55.

445. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 56 - Fc 60.

446. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 61 - Fc 65.

447. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 66 - Fc 70.

448. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 71 - Fc 75.

449. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 76 - Fc 80.

450. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 81 - Fc 85.

451. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 86 - Fc 90.

452. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 91 - Fc 95.

453. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 96 - Fc 100.

454. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 101 - Fc 105.

455. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 106 - Fc 110.

456. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 111 - Fc 115.

457. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 116 - Fc 120.

458. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая

содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 121 - Fc 125.

459. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 126 - Fc 130.

460. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 131 - Fc 135.

461. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 136 - Fc 140.

462. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 141 - Fc 145.

463. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 433, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 146 - Fc 150.

464. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 425-463, где Fc-домен характеризуется измененной эффекторной функцией.

465. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 464, где Fc-домен характеризуется измененным связыванием с одним или несколькими Fc-рецепторами.

466. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 465, где один или несколько Fc-рецепторов включают FcRN.

467. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 465 или варианту осуществления 466, где один или несколько Fc-рецепторов включают лейкоцитарные рецепторы.

468. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 425-467, где Fc характеризуется модифицированной архитектурой дисульфидных связей.

469. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 425-468, где Fc характеризуется измененными паттернами гликозилирования.

470. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 425-469, где Fc содержит шарнирный участок.

471. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 470, где шарнирный участок включает любой из шарнирных участков, описанных в разделе 7.4.2.

472. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H1.

473. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H2.

474. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H3.

475. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H4.

476. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H5.

477. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H6.

478. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H7.

479. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H8.

480. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H9.

481. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H10.

482. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H11.

483. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H12.

484. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H13.

485. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H14.

486. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H15.

487. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H16.

488. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H17.

489. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где

шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H18.

490. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H19.

491. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H20.

492. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 471, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H21.

493. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-492, которая содержит по меньшей мере один scFv-домен.

494. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 493, где по меньшей мере один scFv содержит линкер, соединяющий VH- и VL-домены.

495. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 494, где длина линкера составляет 5-25 аминокислот.

496. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 495, где длина линкера составляет 12-20 аминокислот.

497. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 494-496, где линкер представляет собой заряженный линкер и/или гибкий линкер.

498. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 494-497, где линкер выбран из любого из линкеров L1-L54.

499. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L1.

500. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L2.

501. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L3.

502. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L4.

503. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L5.

504. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера,

обозначенного как L6.

505. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L7.

506. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L8.

507. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L9.

508. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L10.

509. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L11.

510. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L12.

511. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L13.

512. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L14.

513. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L15.

514. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L16.

515. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L17.

516. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L18.

517. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L19.

518. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L20.

519. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L21.

520. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L22.

521. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L23.

522. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L24.

523. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L25.

524. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L26.

525. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L27.

526. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L28.

527. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L29.

528. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L30.

529. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L31.

530. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L32.

531. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где

линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L33.

532. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L34.

533. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L35.

534. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L36.

535. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L37.

536. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L38.

537. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L39.

538. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L40.

539. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L41.

540. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L42.

541. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L43.

542. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L44.

543. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L45.

544. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера,

обозначенного как L46.

545. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L47.

546. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L48.

547. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L49.

548. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L50.

549. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L51.

550. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L52.

551. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L53.

552. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L54.

553. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-552, которая содержит по меньшей мере один Fab-домен.

554. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 553, где по меньшей мере один Fab-домен содержит любые из модификаций, обеспечивающих гетеродимеризацию Fab, представленных в таблице 2.

555. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 554, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F1.

556. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 554, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F2.

557. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 554, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F3.

558. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 554, где по

меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F4.

559. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 554, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F5.

560. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 554, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F6.

561. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 554, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F7.

562. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-561, которая представляет собой биспецифическую связывающую молекулу, которая содержит по меньшей мере два ABD, ABD и цепь ABD, или две цепи ABD, соединенные друг с другом посредством линкера.

563. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 562, где длина линкера составляет 5-25 аминокислот.

564. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 563, где длина линкера составляет 12-20 аминокислот.

565. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 562-564, где линкер представляет собой заряженный линкер и/или гибкий линкер.

566. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 562-565, где линкер выбран из любого из линкеров L1-L54.

567. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L1.

568. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L2.

569. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L3.

570. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L4.

571. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L5.

572. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера,

обозначенного как L6.

573. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L7.

574. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L8.

575. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L9.

576. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L10.

577. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L11.

578. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L12.

579. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L13.

580. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L14.

581. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L15.

582. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L16.

583. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L17.

584. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L18.

585. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L19.

586. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L20.

587. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L21.

588. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L22.

589. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L23.

590. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L24.

591. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L25.

592. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L26.

593. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L27.

594. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L28.

595. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L29.

596. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L30.

597. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L31.

598. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L32.

599. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где

линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L33.

600. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L34.

601. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L35.

602. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L36.

603. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L37.

604. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L38.

605. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L39.

606. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L40.

607. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L41.

608. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L42.

609. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L43.

610. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L44.

611. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L45.

612. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера,

обозначенного как L46.

613. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L47.

614. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L48.

615. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L49.

616. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L50.

617. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L51.

618. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L52.

619. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 498, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L53.

620. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 566, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L54.

621. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-620, которая представляет собой бивалентную BCMA-связывающую молекулу.

622. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 621, где бивалентная BCMA-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 1B-1F.

623. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 622, где бивалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1B.

624. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 622, где бивалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1C.

625. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 622, где бивалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1D.

626. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 622, где

бивалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1E.

627. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 622, где бивалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1F.

628. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 622-627, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как B1.

629. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 622-627, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как B2.

630. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-620, которая представляет собой тривалентную BCMA-связывающую молекулу.

631. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 630, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 1G-1Z.

632. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1G.

633. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1H.

634. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1I.

635. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1J.

636. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1K.

637. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1L.

638. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1M.

639. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1N.

640. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг.

1O.

641. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1P.

642. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1Q.

643. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1R.

644. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1S.

645. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1T.

646. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1U.

647. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1V.

648. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1W.

649. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1X.

650. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1Y.

651. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 631, где тривалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1Z.

652. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 631-651, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как T1.

653. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 631-651, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как T2.

654. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 631-651, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как T3.

655. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 631-651, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как T4.

656. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 631-651, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как T5.

657. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 631-651, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как T6.

658. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-620, которая представляет собой тетравалентную BCMA-связывающую молекулу.

659. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 658, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 1AA-1AG.

660. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 659, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AA.

661. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 659, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AB.

662. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 659, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AC.

663. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 659, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AD.

664. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 659, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AE.

665. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 659, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AF.

666. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 659, где тетравалентная BCMA-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AG.

667. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 659-666, в которой ABD имеют любую из конфигураций, обозначенных как Tv 1 - Tv 24.

668. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 1.

669. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 2.

670. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 3.

671. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 4.

672. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 5.

673. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 6.

674. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 7.

675. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 8.

676. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 9.

677. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 10.

678. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 11.

679. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 12.

680. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 13.

681. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 667, в которой ABD имеют конфигурацию, обозначенную как Tv 14.

682. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-681, которая обладает межвидовой перекрестной реактивностью.

683. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 682, где BCMA-связывающая молекула дополнительно специфически связывается с BCMA у одного или нескольких видов млекопитающих, отличных от человека.

684. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 683, где один или несколько видов млекопитающих, отличных от человека, включают один или несколько видов приматов, отличных от человека.

685. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 684, где один или несколько видов приматов, отличных от человека, включают Macaca fascicularis.

686. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 684 или варианту осуществления 685, где один или несколько видов приматов, отличных от человека, включают Macaca mulatta.

687. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 684-686, где один или несколько видов приматов, отличных от человека, включают Macaca nemestrina.

688. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 682-687, где один или несколько видов млекопитающих, отличных от человека, включают Mus

musculus.

689. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-681, где BCMA-связывающая молекула не обладает межвидовой перекрестной реактивностью.

690. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-681, которая представляет собой BBM, и где ABD1 и/или ABD2 обладают межвидовой перекрестной реактивностью.

691. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 690, где ABD1 дополнительно специфически связывается с BCMA у одного или нескольких видов млекопитающих, отличных от человека.

692. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 690 или варианту осуществления 691, где ABD2 дополнительно специфически связывается с компонентом комплекса TCR у одного или нескольких видов млекопитающих, отличных от человека.

693. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 690-692, где один или несколько видов млекопитающих, отличных от человека, включают один или несколько видов приматов, отличных от человека.

694. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 693, где один или несколько видов приматов, отличных от человека, включают Macaca fascicularis.

695. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 693 или варианту осуществления 694, где один или несколько видов приматов, отличных от человека, включают Macaca mulatta.

696. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 693-695, где один или несколько видов приматов, отличных от человека, включают Macaca nemestrina.

697. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 692-696, где один или несколько видов млекопитающих, отличных от человека, включают Mus musculus.

698. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 145-681, которая представляет собой BBM, и где ABD1 и ABD2 не обладают межвидовой перекрестной реактивностью.

699. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, содержащий:

(i) константный домен первой тяжелой цепи, содержащий первый Fc-участок;

(ii) scFv, содержащий вариабельный домен легкой цепи scFv, линкер для scFv и вариабельный домен тяжелой цепи scFv; где scFv ковалентно соединен с N-концом первого Fc-участка посредством шарнирного участка;

(b) второй полипептид, содержащий:

(i) вариабельный домен тяжелой цепи;

(ii) константный домен второй тяжелой цепи, содержащий второй Fc-участок; и

(c) третий полипептид, содержащий константный домен легкой цепи и вариабельный домен легкой цепи;

где

A. первый и второй Fc-участки образуют Fc-домен;

B. первый и второй Fc-участки содержат набор аминокислотных замен, предусматривающий S364K/E357Q : L368D/370S, например, где первый Fc-участок содержит замены S364K/E357Q, а второй Fc-участок содержит замены L368D/370S;

C. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K, например, где первый и второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K;

D. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D, например, где второй Fc-участок, но не первый Fc-участок, содержит аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D;

E. вариабельный домен тяжелой цепи второго полипептида и вариабельный домен легкой цепи третьего полипептида содержат последовательности CDR из AB1, как представлено в таблице 1C-1 и таблице 1C-2, таблице 1D-1 и таблице 1D-2, таблице 1E-1 и таблице 1E-2, таблице 1F-1 и таблице 1F-2, таблице 1G-1 и таблице 1G-2 или таблице 1H-1 и таблице 1H-2; и

F. scFv связывает CD3 человека.

700. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 699, где вариабельный домен легкой цепи третьего полипептида и домен тяжелой цепи второго полипептида содержат последовательности вариабельного домена легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи из AB1, как представлено в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

701. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, содержащий:

(i) константный домен первой тяжелой цепи, содержащий первый Fc-участок;

(ii) scFv, содержащий вариабельный домен легкой цепи scFv, линкер для scFv и вариабельный домен тяжелой цепи scFv; где scFv ковалентно соединен с N-концом первого Fc-участка посредством шарнирного участка;

(b) второй полипептид, включающий вторую тяжелую цепь, содержащую:

(i) вариабельный домен тяжелой цепи;

(ii) константный домен второй тяжелой цепи, содержащий второй Fc-участок; и

(c) третий полипептид, содержащий константный домен легкой цепи и вариабельный домен легкой цепи;

где

A. первый и второй Fc-участки образуют Fc-домен;

B. первый и второй Fc-участки содержат набор аминокислотных замен, предусматривающий S364K/E357Q : L368D/370S, например, где первый Fc-участок содержит замены S364K/E357Q, а второй Fc-участок содержит замены L368D/370S;

C. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K, например, где первый и второй Fc-участки

содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K;

D. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D, например, где второй Fc-участок, но не первый Fc-участок, содержит аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D;

E. вариабельный домен тяжелой цепи второго полипептида и вариабельный домен легкой цепи третьего полипептида содержат последовательности CDR из AB2, как представлено в таблице 1C-1 и таблице 1C-2, таблице 1D-1 и таблице 1D-2, таблице 1E-1 и таблице 1E-2, таблице 1F-1 и таблице 1F-2, таблице 1G-1 и таблице 1G-2 или таблице 1H-1 и таблице 1H-2; и

F. scFv связывает CD3 человека.

702. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 701, где вариабельный домен легкой цепи третьего полипептида и домен тяжелой цепи второго полипептида содержат последовательности вариабельного домена легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи из AB2, как представлено в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

703. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, содержащий:

(i) константный домен первой тяжелой цепи, содержащий первый Fc-участок;

(ii) scFv, содержащий вариабельный домен легкой цепи scFv, линкер для scFv и вариабельный домен тяжелой цепи scFv; где scFv ковалентно соединен с N-концом первого Fc-участка посредством шарнирного участка;

(b) второй полипептид, включающий вторую тяжелую цепь, содержащую:

(i) вариабельный домен тяжелой цепи;

(ii) константный домен второй тяжелой цепи, содержащий второй Fc-участок; и

(c) третий полипептид, содержащий константный домен легкой цепи и вариабельный домен легкой цепи;

где

A. первый и второй Fc-участки образуют Fc-домен;

B. первый и второй Fc-участки содержат набор аминокислотных замен, предусматривающий S364K/E357Q : L368D/370S, например, где первый Fc-участок содержит замены S364K/E357Q, а второй Fc-участок содержит замены L368D/370S;

C. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K, например, где первый и второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K;

D. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D, например, где второй Fc-участок, но не первый Fc-участок, содержит аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D;

E. вариабельный домен тяжелой цепи второго полипептида и вариабельный домен легкой цепи третьего полипептида содержат последовательности CDR из AB3, как представлено в таблице 1I-1 и таблице 1I-2, таблице 1J-1 и таблице 1J-2, таблице 1K-1(a) и

таблице 1K-2, таблице 1K-1(b) и таблице 1K-2, таблице 1L-1 и таблице 1L-2, таблице 1M-1 и таблице 1M-2 или таблице 1N-1 и таблице 1N-2; и

F. scFv связывает CD3 человека.

704. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 703, где вариабельный домен легкой цепи третьего полипептида и домен тяжелой цепи второго полипептида содержат последовательности вариабельного домена легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи из AB3, как представлено в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

705. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 699-704, где вариабельный домен легкой цепи scFv и вариабельный домен тяжелой цепи scFv содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи из CD3-23, как представлено в таблице 3A.

706. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 699-705, где аминокислотная последовательность линкера для scFv выбрана из аминокислотных последовательностей, представленных в таблице 10.

707. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 706, где линкер scFv содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L36.

708. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, содержащий:

(i) константный домен первой тяжелой цепи, содержащий первый Fc-участок;

(ii) scFv, содержащий аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-23 в таблице 3A; где scFv ковалентно соединен с N-концом первого Fc-участка посредством шарнирного участка;

(b) второй полипептид, содержащий:

(i) вариабельный домен тяжелой цепи;

(ii) константный домен второй тяжелой цепи, содержащий второй Fc-участок; и

(c) третий полипептид, содержащий константный домен легкой цепи и вариабельный домен легкой цепи;

где

A. первый и второй Fc-участки образуют Fc-домен;

B. первый и второй Fc-участки содержат набор аминокислотных замен, предусматривающий S364K/E357Q : L368D/370S, например, где первый Fc-участок содержит замены S364K/E357Q, а второй Fc-участок содержит замены L368D/370S;

C. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K, например, где первый и второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K;

D. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D, например, где второй Fc-участок, но не первый Fc-участок, содержит аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D;

E. вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи содержат

последовательности вариабельного домена легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи из AB1, как представлено в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

709. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, содержащий:

(i) константный домен первой тяжелой цепи, содержащий первый Fc-участок;

(ii) scFv, содержащий аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-23 в таблице 3A; где scFv ковалентно соединен с N-концом первого Fc-участка посредством шарнирного участка;

(b) второй полипептид, содержащий:

(i) вариабельный домен тяжелой цепи;

(ii) константный домен второй тяжелой цепи, содержащий второй Fc-участок; и

(c) третий полипептид, содержащий константный домен легкой цепи и вариабельный домен легкой цепи;

где

A. первый и второй Fc-участки образуют Fc-домен;

B. первый и второй Fc-участки содержат набор аминокислотных замен, предусматривающий S364K/E357Q : L368D/370S, например, где первый Fc-участок содержит замены S364K/E357Q, а второй Fc-участок содержит замены L368D/370S;

C. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K, например, где первый и второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K;

D. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D, например, где второй Fc-участок, но не первый Fc-участок, содержит аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D;

E. вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи содержат последовательности вариабельного домена легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи из AB2, как представлено в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

710. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, содержащий:

(i) константный домен первой тяжелой цепи, содержащий первый Fc-участок;

(ii) scFv, содержащий аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-23 в таблице 3A; где scFv ковалентно соединен с N-концом первого Fc-участка посредством шарнирного участка;

(b) второй полипептид, содержащий:

(i) вариабельный домен тяжелой цепи;

(ii) константный домен второй тяжелой цепи, содержащий второй Fc-участок; и

(c) третий полипептид, содержащий константный домен легкой цепи и вариабельный домен легкой цепи;

где

A. первый и второй Fc-участки образуют Fc-домен;

B. первый и второй Fc-участки содержат набор аминокислотных замен, предусматривающий S364K/E357Q : L368D/370S, например, где первый Fc-участок содержит замены S364K/E357Q, а второй Fc-участок содержит замены L368D/370S;

C. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K, например, где первый и второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del, S267K;

D. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D, например, где второй Fc-участок, но не первый Fc-участок, содержит аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D;

E. вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи содержат последовательности вариабельного домена легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи из AB3, как представлено в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

711. BCMA-связывающая молекула, содержащая полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности из бивалентного AB1, или состоящая из них, как представлено в таблице 11A.

712. BCMA-связывающая молекула, содержащая полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности из тривалентного AB1, или состоящая из них, как представлено в таблице 11B.

713. BCMA-связывающая молекула, содержащая полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности из бивалентного AB2, или состоящая из них, как представлено в таблице 11C.

714. BCMA-связывающая молекула, содержащая полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности из тривалентного AB2, или состоящая из них, как представлено в таблице 11D.

715. BCMA-связывающая молекула, содержащая полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности из бивалентного AB3, или состоящая из них, как представлено в таблице 11E.

716. BCMA-связывающая молекула, содержащая полипептиды, содержащие аминокислотные последовательности из тривалентного AB3, или состоящая из них, как представлено в таблице 11F.

717. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-716 для применения в качестве лекарственного препарата.

718. BCMA-связывающая молекула по любому из вариантов осуществления 1-716 для применения для лечения заболевания или нарушения, связанного с экспрессией BCMA.

719. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 718, где заболевание или нарушение включает рак.

720. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак включает B-клеточное злокачественное новообразование.

721. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 720, где B-

клеточное злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или множественную миелому.

722. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой лимфому Ходжкина.

723. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 722, где лимфома Ходжкина представляет собой лимфому Ходжкина с нодулярным склерозом.

724. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 722, где лимфома Ходжкина представляет собой лимфому Ходжкина смешанноклеточного подтипа.

725. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 722, где лимфома Ходжкина представляет собой богатую лимфоцитами лимфому Ходжкина или лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

726. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 722, где лимфома Ходжкина представляет собой лимфому Ходжкина с лимфоидным истощением.

727. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

728. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 727, где неходжкинская лимфома представляет собой B-клеточную лимфому или T-клеточную лимфому.

729. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 727, где неходжкинская лимфома представляет собой B-клеточную лимфому.

730. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 727, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мантийноклеточную лимфому (MCL), лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, лимфоплазмоцитарную лимфому (макроглобулинемию Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную медиастинальную крупноклеточную B-клеточную лимфому, медиастинальную лимфому серой зоны (MGZL), B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, внеузловую B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны MALT, узловую B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны или первичную эффузионную лимфому.

731. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL).

732. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому.

733. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

734. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому (MCL).

735. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из клеток маргинальной зоны.

736. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта.

737. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфоплазмоцитарную лимфому (макроглобулинемию Вальденстрема).

738. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой волосатоклеточный лейкоз.

739. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (CNS).

740. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой первичную медиастинальную крупноклеточную B-клеточную лимфому.

741. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой медиастинальную лимфому серой зоны (MGZL).

742. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки.

743. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой внеузловую B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны MALT.

744. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой узловую B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны.

745. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 730, где неходжкинская лимфома представляет собой первичную эффузионную лимфому.

746. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 727, где неходжкинская лимфома представляет собой T-клеточную лимфому.

747. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 746, где неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), T-клеточную лимфому/лейкоз взрослых, ангиоцентрическую лимфому, ангиоиммунобластную T-клеточную лимфому, T-клеточную лимфому кожи, внеузловую лимфому из естественных киллеров/T-клеток, T-клеточную лимфому кишечника энтеропатического типа, T-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L) или неуточненную периферическую T-клеточную лимфому.

748. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL).

749. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых.

750. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой ангиоцентрическую лимфому.

751. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.

752. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому кожи.

753. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой внеузловую лимфому из естественных киллеров/Т-клеток.

754. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому кишечника энтеропатического типа.

755. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L).

756. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 747, где неходжкинская лимфома представляет собой неуточненную периферическую Т-клеточную лимфому.

757. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой множественную миелому.

758. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой новообразование из плазмоцитарных дендритных клеток.

759. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак включает лейкоз.

760. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 759, где лейкоз представляет собой В-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL"), Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("TALL"), острый лимфоидный лейкоз (ALL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (B-CLL), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (B-PLL), волосатоклеточный лейкоз, плазмоцитому/миелому, В-лимфобластный лейкоз/лимфому из клеток-предшественников (PB-LBL/L), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, Т-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L), Т-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/пролимфоцитарный лейкоз (T-CLL/PLL).

761. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой B-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL").

762. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой T-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("TALL").

763. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой острый лимфоидный лейкоз (ALL).

764. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML).

765. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

766. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой B-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (B-CLL).

767. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой B-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (B-PLL).

768. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой волосатоклеточный лейкоз.

769. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой плазмоцитому/миелому.

770. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой B-лимфобластный лейкоз/лимфому из клеток-предшественников (PB-LBL/L).

771. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

772. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой T-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников.

773. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 760, где лейкоз представляет собой T-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/пролимфоцитарный лейкоз (T-CLL/PLL).

774. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой рак головного мозга.

775. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 774, где рак головного мозга представляет собой астроцитому или глиобластому.

776. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 775, рак головного мозга представляет собой астроцитому.

777. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 775, где рак головного мозга представляет собой глиобластому.

778. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой рак предстательной железы.

779. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 778, где рак предстательной железы представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной

железы.

780. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 778, где рак предстательной железы представляет собой резистентный к терапии рак предстательной железы.

781. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 778, где рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

782. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

783. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 719, где рак представляет собой рак легкого.

784. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 718, где заболевание или нарушение включает новообразование из плазматических клеток.

785. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 784, где новообразование из плазматических клеток включает тлеющую множественную миелому (SMM) или моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS)

786. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 785, где новообразование из плазматических клеток включает тлеющую множественную миелому (SMM).

787. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 785, где новообразование из плазматических клеток включает моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS).

788. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 718, где заболевание или нарушение включает плазмоцитому.

789. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 788, где плазмоцитома представляет собой плазмоклеточную дискразию, солитарную миелому, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому и множественную плазмоцитому.

790. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 788, где плазмоцитома представляет собой плазмоклеточную дискразию.

791. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 788, где плазмоцитома представляет собой солитарную миелому.

792. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 788, где плазмоцитома представляет собой солитарную плазмоцитому.

793. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 788, где плазмоцитома представляет собой экстрамедуллярную плазмоцитому.

794. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 788, где плазмоцитома представляет собой множественную плазмоцитому.

795. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 718, где заболевание или нарушение включает системный амилоидоз в форме амилоидоза легких цепей.

796. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 718, где заболевание или нарушение включает POEMS-синдром.

797. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 718, где заболевание или нарушение представляет собой инфекцию.

798. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 797, где инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

799. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 798, где вирусная инфекция представляет собой HIV-инфекцию.

800. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 797, где инфекция представляет собой грибковую инфекцию.

801. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 800, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, вызванную C. neoformans.

802. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 718, где заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

803. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой системную красную волчанку (SLE), синдром Шегрена, склеродермию, ревматоидный артрит (RA), ювенильный идиопатический артрит, реакцию "трансплантат против хозяина", дерматомиозит, сахарный диабет I типа, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, целиакию, болезнь Крона, злокачественную анемию, обыкновенную пузырчатку, витилиго, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гигантоклеточный артериит, тяжелую миастению, рассеянный склероз (MS) (например, рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS)), гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, буллезный пемфигоид, язвенный колит, синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, антифосфолипидный синдром, нарколепсию, саркоидоз или гранулематоз Вегенера.

804. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой системную красную волчанку (SLE).

805. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой синдром Шегрена.

806. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой склеродермию.

807. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой ревматоидный артрит (RA).

808. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой ювенильный идиопатический артрит.

809. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой реакцию "трансплантат против хозяина".

810. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой дерматомиозит.

811. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой сахарный диабет I типа.

812. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой тиреоидит Хашимото.

813. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой болезнь Грейвса.

814. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой болезнь Аддисона.

815. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой целиакию.

816. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой болезнь Крона.

817. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой злокачественную анемию.

818. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой обыкновенную пузырчатку.

819. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой витилиго.

820. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой аутоиммунную гемолитическую анемию.

821. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру.

822. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой гигантоклеточный артериит.

823. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой тяжелую миастению.

824. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой рассеянный склероз (MS).

825. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где MS представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS).

826. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой гломерулонефрит.

827. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой синдром Гудпасчера.

828. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой буллезный пемфигоид.

829. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой язвенный колит.

830. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где

аутоиммунное нарушение представляет собой синдром Гийена-Барре.

831. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию.

832. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой антифосфолипидный синдром.

833. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой нарколепсию.

834. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой саркоидоз.

835. BCMA-связывающая молекула по варианту осуществления 802, где аутоиммунное нарушение представляет собой гранулематоз Вегенера.

836. Конъюгат, содержащий BCMA-связывающую молекулу по любому из вариантов осуществления 1-716 и фрагмент, который увеличивает период полужизни BCMA-связывающей молекулы in vivo.

837. Конъюгат по варианту осуществления 836, где фрагмент представляет собой любой из фрагментов, описанных в разделе 7.8.

838. Конъюгат по варианту осуществления 836 или варианту осуществления 837, где фрагмент включает полиэтиленгликоль, полипептид, углевод, жирную кислоту или любую их комбинацию.

839. Конъюгат по варианту осуществления 838, где фрагмент включает полиэтиленгликоль.

840. Конъюгат по варианту осуществления 838, где фрагмент включает полипептид.

841. Конъюгат по варианту осуществления 840, где полипептид включает альбумин, необязательно сывороточный альбумин человека.

842. Конъюгат по варианту осуществления 838, где фрагмент включает углевод.

843. Конъюгат по варианту осуществления 842, где углевод включает полисиаловую кислоту.

844. Конъюгат по варианту осуществления 842, где углевод включает производное гидроксиэтилкрахмала (HES).

845. Конъюгат по варианту осуществления 838, где фрагмент включает жирную кислоту.

846. Конъюгат, содержащий BCMA-связывающую молекулу по любому из вариантов осуществления 1-716, или конъюгат по любому из вариантов осуществления 836-845 и диагностическое или выявляемое средство.

847. Конъюгат по варианту осуществления 846, где диагностическое или выявляемое средство представляет собой любое из средств, описанных в разделе 7.10.

848. Конъюгат по варианту осуществления 846 или варианту осуществления 847, где диагностическое или выявляемое средство включает фермент.

849. Конъюгат по варианту осуществления 846 или варианту осуществления 847, где диагностическое или выявляемое средство включает флуоресцентный краситель.

850. Конъюгат по варианту осуществления 846 или варианту осуществления 847, где диагностическое или выявляемое средство включает радионуклид.

851. Конъюгат, содержащий BCMA-связывающую молекулу по любому из вариантов осуществления 1-716 или конъюгат по любому из вариантов осуществления 836-850 и средство, необязательно терапевтическое средство, диагностическое средство, маскирующий фрагмент, расщепляемый фрагмент или любую их комбинацию.

852. Конъюгат по варианту осуществления 851, где средство представляет собой цитотоксическое или цитостатическое средство.

853. Конъюгат по варианту осуществления 852, где средство представляет собой любое из средств, описанных в разделе 7.9.

854. Конъюгат по варианту осуществления 852 или 853, где средство представляет собой любое из средств, описанных в разделе 7.9.1.

855. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с радионуклидом.

856. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с алкилирующим средством.

857. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором топоизомеразы, который необязательно представляет собой ингибитор топоизомеразы I или ингибитор топоизомеразы II.

858. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована со средством, повреждающим ДНК.

859. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ДНК-интеркалирующим средством, необязательно средством, связывающимся с бороздкой, таким как средство, связывающееся с малой бороздкой.

860. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с антиметаболитом РНК/ДНК.

861. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором киназы.

862. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором синтеза белка.

863. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором гистондеацетилазы (HDAC).

864. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с митохондриальным ингибитором, который необязательно представляет собой ингибитор реакции переноса фосфорильной группы в митохондриях.

865. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с антимитотическим средством.

866. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с майтанзиноидом.

867. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором кинезина.

868. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором кинезин-подобного белка KIF11.

869. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором V-АТФазы (H+-АТФазы вакуолярного типа).

870. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с проапоптотическим средством.

871. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором Bcl2 (белка B-клеточной лимфомы 2).

872. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором MCL1 (белка 1 миелоидноклеточного лейкоза).

873. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором HSP90 (белка теплового шока 90).

874. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором IAP (ингибитором апоптоза).

875. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором mTOR (механистической мишени рапамицина).

876. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована со стабилизатором микротрубочек.

877. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с дестабилизатором микротрубочек.

878. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ауристатином.

879. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с доластатином.

880. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с MetAP (метионинаминопептидазой).

881. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором CRM1 (белка поддержания структуры хромосом 1).

882. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-

связывающая молекула конъюгирована с ингибитором DPPIV (дипептидилпептидазы IV).

883. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором протеасомы.

884. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором синтеза белка.

885. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором CDK2 (циклин-зависимой киназы 2).

886. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором CDK9 (циклин-зависимой киназы 9).

887. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором РНК-полимеразы.

888. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-854, где BCMA-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором DHFR (дигидрофолатредуктазы).

889. Конъюгат по любому из вариантов осуществления 851-888, где средство присоединено к BCMA-связывающей молекуле с помощью линкера, который необязательно представляет собой расщепляемый линкер или нерасщепляемый линкер, например, линкер, описанный в разделе 7.9.2.

890. Конъюгат, содержащий BCMA-связывающую молекулу по любому из вариантов осуществления 1-716 или конъюгат по любому из вариантов осуществления 836-889 и твердую подложку.

891. Конъюгат по варианту осуществления 890, где твердая подложка включает стекло, целлюлозу, полиакриламид, нейлон, полистирол, поливинилхлорид, полипропилен или любую их комбинацию.

892. Фармацевтическая композиция, содержащая BCMA-связывающую молекулу по любому из вариантов осуществления 1-716 или конъюгат по любому из вариантов осуществления 836-889 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

893. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, связанное с экспрессией BCMA, включающий введение субъекту эффективного количества BCMA-связывающей молекулы по любому из вариантов осуществления 1-716, конъюгата по любому из вариантов осуществления 836-889 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 892.

894. Способ по варианту осуществления 893, где заболевание или нарушение включает рак.

895. Способ по варианту осуществления 894, где рак включает В-клеточное злокачественное новообразование.

896. Способ по варианту осуществления 895, где В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или множественную миелому.

897. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой лимфому Ходжкина.

898. Способ по варианту осуществления 897, где лимфома Ходжкина представляет собой лимфому Ходжкина с нодулярным склерозом.

899. Способ по варианту осуществления 897, где лимфома Ходжкина представляет собой лимфому Ходжкина смешанноклеточного подтипа.

900. Способ по варианту осуществления 897, где лимфома Ходжкина представляет собой богатую лимфоцитами лимфому Ходжкина или лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

901. Способ по варианту осуществления 897, где лимфома Ходжкина представляет собой лимфому Ходжкина с лимфоидным истощением.

902. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

903. Способ по варианту осуществления 902, где неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому или Т-клеточную лимфому.

904. Способ по варианту осуществления 903, где неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

905. Способ по варианту осуществления 904, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мантийноклеточную лимфому (MCL), лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, лимфоплазмоцитарную лимфому (макроглобулинемию Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, медиастинальную лимфому серой зоны (MGZL), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, внеузловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны MALT, узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны или первичную эффузионную лимфому.

906. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

907. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому.

908. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL).

909. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому (MCL).

910. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из клеток маргинальной зоны.

911. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома

представляет собой лимфому Беркитта.

912. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфоплазмоцитарную лимфому (макроглобулинемию Вальденстрема).

913. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой волосатоклеточный лейкоз.

914. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (CNS).

915. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

916. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой медиастинальную лимфому серой зоны (MGZL).

917. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки.

918. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой внеузловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны MALT.

919. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны.

920. Способ по варианту осуществления 905, где неходжкинская лимфома представляет собой первичную эффузионную лимфому.

921. Способ по варианту осуществления 903, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому.

922. Способ по варианту осуществления 921, где неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых, ангиоцентрическую лимфому, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому кожи, внеузловую лимфому из естественных киллеров/Т-клеток, Т-клеточную лимфому кишечника энтеропатического типа, Т-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L) или неуточненную периферическую Т-клеточную лимфому.

923. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL).

924. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых.

925. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой ангиоцентрическую лимфому.

926. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому.

927. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома

представляет собой Т-клеточную лимфому кожи.

928. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой внеузловую лимфому из естественных киллеров/Т-клеток.

929. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому кишечника энтеропатического типа.

930. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой Т-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L).

931. Способ по варианту осуществления 922, где неходжкинская лимфома представляет собой неуточненную периферическую Т-клеточную лимфому.

932. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой множественную миелому.

933. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой новообразование из плазмоцитарных дендритных клеток.

934. Способ по варианту осуществления 894, где рак включает лейкоз.

935. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой В-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL"), Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("TALL"), острый лимфоидный лейкоз (ALL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (B-CLL), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (B-PLL), волосатоклеточный лейкоз, плазмоцитому/миелому, В-лимфобластный лейкоз/лимфому из клеток-предшественников (PB-LBL/L), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, Т-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L), Т-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/пролимфоцитарный лейкоз (T-CLL/PLL).

936. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой В-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL").

937. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("TALL").

938. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой острый лимфоидный лейкоз (ALL).

939. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML).

940. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

941. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (B-CLL).

942. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (B-PLL).

943. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой волосатоклеточный лейкоз.

944. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой плазмоцитому/миелому.

945. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой В-лимфобластный лейкоз/лимфому из клеток-предшественников (PB-LBL/L).

946. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

947. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой Т-лимфобластную лимфому/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L).

948. Способ по варианту осуществления 934, где лейкоз представляет собой Т-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/пролимфоцитарный лейкоз (T-CLL/PLL).

949. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой рак головного мозга.

950. Способ по варианту осуществления 949, где рак головного мозга представляет собой астроцитому или глиобластому.

951. Способ по варианту осуществления 950, где рак головного мозга представляет собой астроцитому.

952. Способ по варианту осуществления 950, где рак головного мозга представляет собой глиобластому.

953. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой рак предстательной железы.

954. Способ по варианту осуществления 953, где рак предстательной железы представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной железы.

955. Способ по варианту осуществления 953, где рак предстательной железы представляет собой резистентный к терапии рак предстательной железы.

956. Способ по варианту осуществления 953, где рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

957. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

958. Способ по варианту осуществления 894, где рак представляет собой рак легкого.

959. Способ по варианту осуществления 893, где заболевание или нарушение включает новообразование из плазматических клеток.

960. Способ по варианту осуществления 959, где новообразование из плазматических клеток включает тлеющую множественную миелому (SMM) или моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS)

961. Способ по варианту осуществления 960, где новообразование из плазматических клеток включает тлеющую множественную миелому (SMM).

962. Способ по варианту осуществления 960, где новообразование из плазматических клеток включает моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS).

963. Способ по варианту осуществления 893, где заболевание или нарушение

включает плазмоцитому.

964. Способ по варианту осуществления 963, где плазмоцитома представляет собой плазмоклеточную дискразию, солитарную миелому, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому и множественную плазмоцитому.

965. Способ по варианту осуществления 963, где плазмоцитома представляет собой плазмоклеточную дискразию.

966. Способ по варианту осуществления 963, где плазмоцитома представляет собой солитарную миелому.

967. Способ по варианту осуществления 963, где плазмоцитома представляет собой солитарную плазмоцитому.

968. Способ по варианту осуществления 963, где плазмоцитома представляет собой экстрамедуллярную плазмоцитому.

969. Способ по варианту осуществления 963, где плазмоцитома представляет собой множественную плазмоцитому.

970. Способ по варианту осуществления 893, где заболевание или нарушение включает системный амилоидоз в форме амилоидоза легких цепей.

971. Способ по варианту осуществления 893, где заболевание или нарушение включает POEMS-синдром.

972. Способ по любому из вариантов осуществления 893-971, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного средства субъекту.

973. Способ по варианту осуществления 972, где дополнительное средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

974. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой антрациклин.

975. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой алкалоид барвинка.

976. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой алкилирующее средство.

977. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой антитело ко клеткам иммунной системы.

978. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой антиметаболит.

979. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор аденозиндезаминазы.

980. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор mTOR.

981. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой агонист глюкокортикоид-индуцируемого TNFR-родственного белка (GITR).

982. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где

дополнительное средство представляет собой ингибитор протеасомы.

983. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой миметик BH3.

984. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой цитокин.

985. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство предотвращает или замедляет отщепление BCMA от раковой клетки.

986. Способ по варианту осуществления 985, где дополнительное средство включает ингибитор ADAM10 и/или ингибитор ADAM 17.

987. Способ по варианту осуществления 985, где дополнительное средство включает ингибитор фосфолипазы.

988. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор гамма-секретазы (GSI).

989. Способ по варианту осуществления 988, где GSI представляет собой BMS-986115.

990. Способ по варианту осуществления 988, где GSI представляет собой BMS-906024.

991. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство является иммуномодулирующим.

992. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой производное талидомида.

993. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор EGFR.

994. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой антагонист рецептора аденозина A2A.

995. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор CD20.

996. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор CD22.

997. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор FCRL2.

998. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор FCRL5.

999. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой комплекс IL-15/IL15-Ra.

1000. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор PD-1.

1001. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор PD-L1.

1002. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор LAG-3.

1003. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор TIM-3.

1004. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор TGF-β.

1005. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор CD73.

1006. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор IL-17.

1007. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой ингибитор CD32B.

1008. Способ по варианту осуществления 972 или варианту осуществления 973, где дополнительное средство представляет собой средство, выбранное из средств, перечисленных в таблице A.

1009. Способ по варианту осуществления 972, где дополнительное средство представляет собой средство, которое снижает или ослабляет побочный эффект, связанный с введением BCMA-связывающей молекулы, которая является биспецифической по отношению к BCMA и CD3.

1010. Способ по варианту осуществления 1009, где дополнительное средство включает

стероид (например, кортикостероид), ингибитор TNFα (например, молекулу антитела к TNFα, такую как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол или голимумаб, слитый белок, такой как этанерцепт, низкомолекулярный ингибитор TNFα, такой как производное ксантина (например, пентоксифиллин) или бупропион), ингибитор IL-6 (например, молекулу антитела к IL-6, такую как тоцилизумаб (toc), сарилумаб, элсилимомаб, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301 или FM101), ингибитор на основе IL-1R, такой как анакинра, кортикостероид (например, метилпреднизолон или гидрокортизон) в комбинации с бенадрилом и тайленолом, вазопрессор (например, норэпинефрин, дофамин, фенилэфрин, эпинефрин, вазопрессин или любую их комбинацию), жаропонижающее средство или анальгезирующее средство.

1011. Способ по любому из вариантов осуществления 972-1010, где дополнительное средство не представляет собой антитело.

1012. Способ по варианту осуществления 893, где заболевание или нарушение представляет собой инфекцию.

1013. Способ по варианту осуществления 1012, где инфекция представляет собой вирусную инфекцию.

1014. Способ по варианту осуществления 1013, где вирусная инфекция представляет собой HIV-инфекцию.

1015. Способ по варианту осуществления 1012, где инфекция представляет собой грибковую инфекцию.

1016. Способ по варианту осуществления 1015, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, вызванную C. neoformans.

1017. Способ по варианту осуществления 893, где заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

1018. Способ по варианту осуществления 1017, где аутоиммунное нарушение представляет собой системную красную волчанку (SLE), синдром Шегрена, склеродермию, ревматоидный артрит (RA), ювенильный идиопатический артрит, реакцию "трансплантат против хозяина", дерматомиозит, сахарный диабет I типа, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, целиакию, болезнь Крона, злокачественную анемию, обыкновенную пузырчатку, витилиго, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гигантоклеточный артериит, тяжелую миастению, рассеянный склероз (MS) (например, рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS)), гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, буллезный пемфигоид, язвенный колит, синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, антифосфолипидный синдром, нарколепсию, саркоидоз или гранулематоз Вегенера.

1019. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой системную красную волчанку (SLE).

1020. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой синдром Шегрена.

1021. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой склеродермию.

1022. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой ревматоидный артрит (RA).

1023. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой ювенильный идиопатический артрит.

1024. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой реакцию "трансплантат против хозяина".

1025. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой дерматомиозит.

1026. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой сахарный диабет I типа.

1027. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой тиреоидит Хашимото.

1028. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой болезнь Грейвса.

1029. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой болезнь Аддисона.

1030. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой целиакию.

1031. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой болезнь Крона.

1032. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой злокачественную анемию.

1033. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой обыкновенную пузырчатку.

1034. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой витилиго.

1035. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой аутоиммунную гемолитическую анемию.

1036. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру.

1037. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой гигантоклеточный артериит.

1038. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой тяжелую миастению.

1039. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой рассеянный склероз (MS).

1040. Способ по варианту осуществления 1039, где MS представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS).

1041. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой гломерулонефрит.

1042. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой синдром Гудпасчера.

1043. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой буллезный пемфигоид.

1044. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой язвенный колит.

1045. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой синдром Гийена-Барре.

1046. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию.

1047. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой антифосфолипидный синдром.

1048. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой нарколепсию.

1049. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение

представляет собой саркоидоз.

1050. Способ по варианту осуществления 1018, где аутоиммунное нарушение представляет собой гранулематоз Вегенера.

1051. Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот, кодирующие BCMA-связывающую молекулу по любому из вариантов осуществления 1-716.

1052. Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот по варианту осуществления 1051, которые представляют собой ДНК.

1053. Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот по варианту осуществления 1051, которые представляют собой мРНК.

1054. Клетка, сконструированная для экспрессии BCMA-связывающей молекулы по любому из вариантов осуществления 1-716.

1055. Клетка, трансфицированная одним или несколькими векторами экспрессии, содержащими одну или несколько последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих BCMA-связывающую молекулу по любому из вариантов осуществления 1-716 или конъюгат по любому из вариантов осуществления 717-889 под контролем одного или нескольких промоторов.

1056. Клетка по варианту осуществления 1054 или варианту осуществления 1055, где экспрессия BCMA-связывающей молекулы находится под контролем индуцибельного промотора.

1057. Клетка по любому из вариантов осуществления 1054-1056, где BCMA-связывающая молекула продуцируется в секретируемой форме.

1058. Способ получения BCMA-связывающей молекулы, включающий:

(a) культивирование клетки по любому из вариантов осуществления 1054-1057 в условиях, при которых экспрессируется BCMA-связывающая молекула; и

(b) извлечение BCMA-связывающей молекулы из культуры клеток.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. BCMA-связывающая молекула, которая специфически связывается с BCMA человека и содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1A-1, таблице 1B-1, таблице 1C-1, таблице 1D-1, таблице 1E-1, таблице 1F-1, таблице 1G-1, таблице 1H-1, таблице 1I-1, таблице 1J-1, таблице 1K-1(a), таблице 1K-1(b), таблице 1L-1, таблице 1M-1, таблице 1N-1(a) или таблице 1N-1(b), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1A-2, таблице 1B-2, таблице 1C-2, таблице 1D-2, таблице 1E-2, таблице 1F-2, таблице 1G-2, таблице 1H-2, таблице 1I-2, таблице 1J-2, таблице 1K-2, таблице 1K-2, таблице 1L-2, таблице 1M-2, таблице 1N-2 или таблице 1N-2 соответственно.

2. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1A-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1A-2.

3. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1B-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1B-2.

4. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1C-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1C-2.

5. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1D-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1D-2.

6. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1E-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1E-2.

7. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1F-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1F-2.

8. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1G-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1G-2.

9. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1H-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1H-2.

10. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1I-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1I-2.

11. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1J-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1J-2.

12. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1K-1(a) или таблице 1K-1(b), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1K-2.

13. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1L-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1L-2.

14. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1M-1, и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1M-2.

15. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в таблице 1N-1(a) или таблице 1N-1(b), и соответствующие последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в таблице 1N-2.

16. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 4-9, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из AB1.

17. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 4-9, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из AB2.

18. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 10-15, где последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 представляют собой последовательности из AB3.

19. BCMA-связывающая молекула по п. 1, которая содержит последовательность вариабельного участка легкой цепи, представленную в таблице 1O-1, и соответствующую последовательность вариабельного участка тяжелой цепи, представленную в таблице 1O-2.

20. BCMA-связывающая молекула по п. 19, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из AB1.

21. BCMA-связывающая молекула по п. 19, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из AB2.

22. BCMA-связывающая молекула по п. 19, где последовательность вариабельного участка легкой цепи и соответствующая последовательность вариабельного участка тяжелой цепи представляют собой последовательности из AB3.

23. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 1-22, которая содержит антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 или однодоменное антитело (SDAB).

24. BCMA-связывающая молекула по п. 23, которая содержит антитело или

фрагмент антитела.

25. BCMA-связывающая молекула по п. 23, которая содержит scFv.

26. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 1-25, которая представляет собой полиспецифическую связывающую молекулу.

27. BCMA-связывающая молекула по п. 26, которая представляет собой биспецифическую связывающую молекулу (BBM).

28. BCMA-связывающая молекула по п. 27, где BBM содержит:

(a) антигенсвязывающий домен 1 (ABD1), который специфически связывается с BCMA; и

(b) антигенсвязывающий домен 2 (ABD2), который специфически связывается с компонентом комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) человека.

29. BCMA-связывающая молекула по п. 28, где ABD1 способен связывать BCMA в то же время, когда ABD2 связан с компонентом комплекса TCR человека.

30. BCMA-связывающая молекула по п. 28 или п. 29, где ABD1 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен антитела верблюдовых.

31. BCMA-связывающая молекула по п. 30, где ABD1 представляет собой scFv.

32. BCMA-связывающая молекула по п. 30, где ABD1 представляет собой Fab.

33. BCMA-связывающая молекула по п. 30, где ABD1 представляет собой антитело к BCMA или его антигенсвязывающий домен.

34. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 28-33, где ABD2 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых.

35. BCMA-связывающая молекула по п. 34, где ABD2 представляет собой scFv.

36. BCMA-связывающая молекула по п. 34, где ABD2 представляет собой Fab.

37. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 28-36, где компонент комплекса TCR представляет собой CD3.

38. BCMA-связывающая молекула по п. 37, где ABD2 представляет собой антитело к CD3 или его антигенсвязывающий домен.

39. BCMA-связывающая молекула по п. 38, где ABD2 содержит последовательности CDR из любого из от CD3-1 до CD3-127.

40. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 27-39, которая является бивалентной.

41. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 27-39, которая является тривалентной.

42. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 27-39, которая является тетравалентной.

43. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, содержащий:

(i) константный домен первой тяжелой цепи, содержащий первый Fc-участок;

(ii) scFv, содержащий аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-23 в таблице 3A; где scFv ковалентно соединен с N-концом первого Fc-участка посредством шарнирного участка;

(b) второй полипептид, содержащий:

(i) вариабельный домен тяжелой цепи;

(ii) константный домен второй тяжелой цепи, содержащий второй Fc-участок; и

(c) третий полипептид, содержащий константный домен легкой цепи и вариабельный домен легкой цепи;

где

A. первый и второй Fc-участки образуют Fc-домен;

B. первый и второй Fc-участки содержат набор аминокислотных замен, предусматривающий S364K/E357Q : L368D/370S;

C. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные модификации E223P, L234V, L235A, G236del и S267K;

D. первый и/или второй Fc-участки содержат аминокислотные замены N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D; и

E. вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи содержат последовательности вариабельного домена легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи из AB1, AB2 или AB3, как представлено в таблице 1O-1 и таблице 1O-2.

44. BCMA-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:509;

(b) второй полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:510; и

(c) третий полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:504.

45. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 1-44 для применения в качестве лекарственного препарата.

46. BCMA-связывающая молекула по любому из пп. 1-44 для применения для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с экспрессией BCMA.

47. Конъюгат, содержащий BCMA-связывающую молекулу по любому из пп. 1-44 и средство.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая BCMA-связывающую молекулу по любому из пп. 1-44 или конъюгат по п. 47 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

49. Способ лечения субъекта с заболеванием или нарушением, ассоциированными с экспрессией BCMA, включающий введение субъекту эффективного количества BCMA-связывающей молекулы по любому из пп. 1-44, конъюгата по п. 47 или фармацевтической композиции по п. 48.

50. Способ по п. 49, где заболевание или нарушение включает новообразование из

плазматических клеток.

51. Способ по п. 49, где заболевание или нарушение включает В-клеточное злокачественное новообразование, которое характеризуется экспрессией BCMA на клеточной поверхности.

52. Способ по любому из пп. 49-51, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного средства субъекту.

53. Способ по п. 49, где заболевание или нарушение включает аутоиммунное нарушение.

54. Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот, кодирующие BCM-связывающую молекулу по любому из пп. 1-44.

55. Клетка, сконструированная для экспрессии BCMA-связывающей молекулы по любому из пп. 1-44.

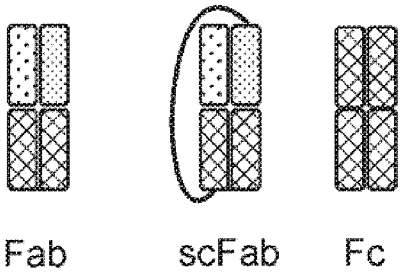
56. Клетка, трансфицированная одним или несколькими векторами экспрессии, содержащими одну или несколько последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих BCMA-связывающую молекулу по любому из пп. 1-44 или конъюгат по п. 47 под контролем одного или нескольких промоторов.

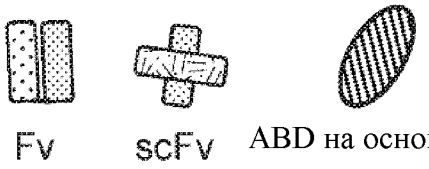
57. Способ получения BCMA-связывающей молекулы, включающий:

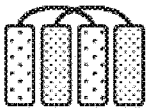
(a) культивирование клетки по п. 55 или п. 56 в условиях, при которых экспрессируется BCMA-связывающая молекула; и

(b) извлечение BCMA-связывающей молекулы из культуры клеток.

По доверенности

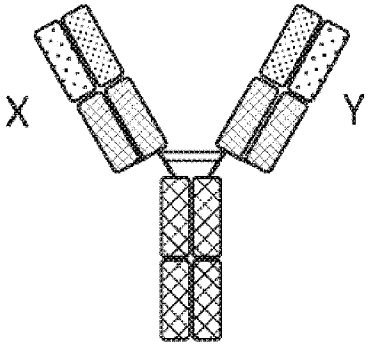




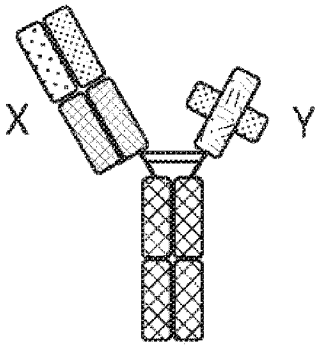


Связывающий домен типа диатела

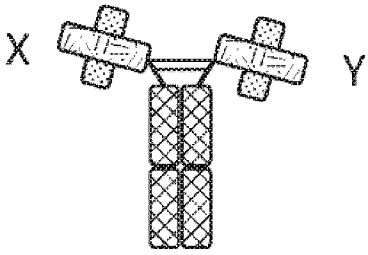
Фиг. 1A



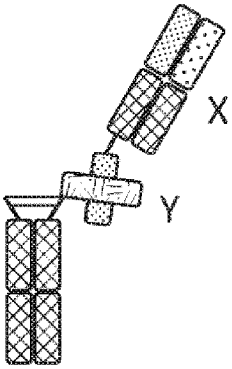
Фиг. 1B



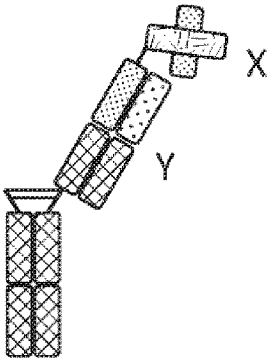
Фиг. 1C



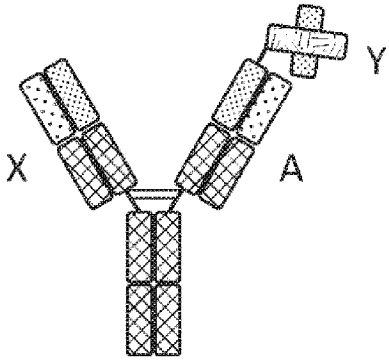
Фиг. 1D



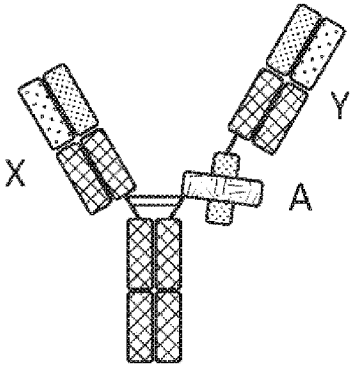
Фиг. 1E



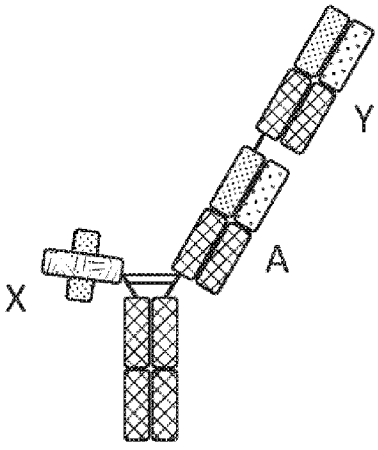
Фиг. 1F



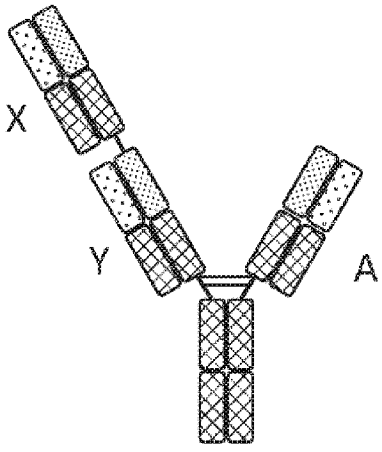
Фиг. 1G



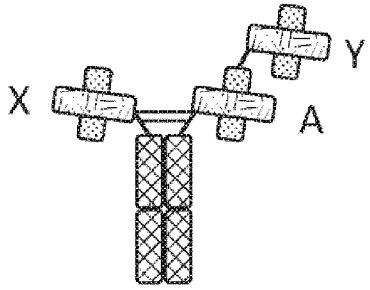
Фиг. 1H



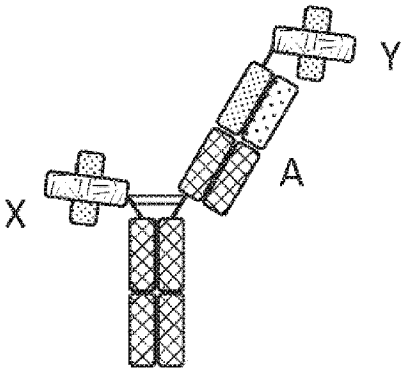
Фиг. 1I



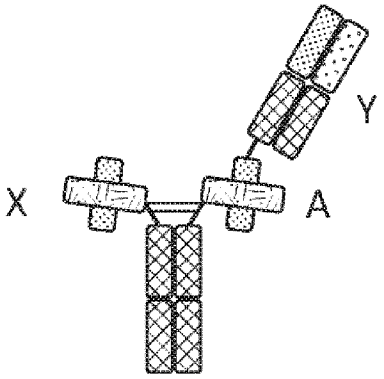
Фиг. 1J



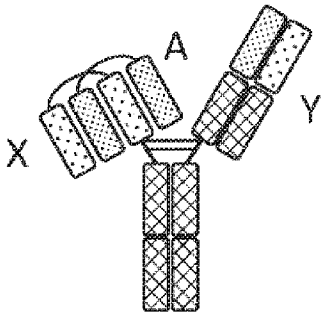
Фиг. 1K



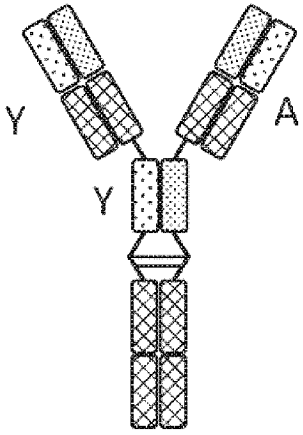
Фиг. 1L



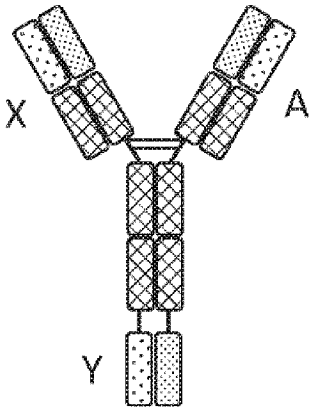
Фиг. 1M



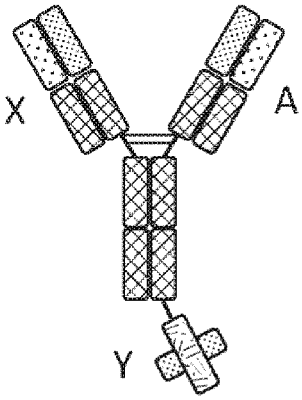
Фиг. 1N



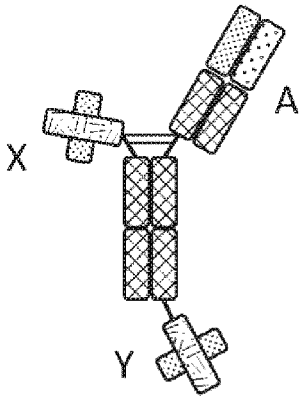
Фиг. 1O



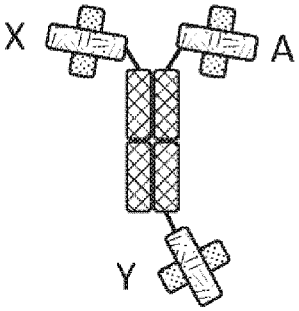
Фиг. 1P



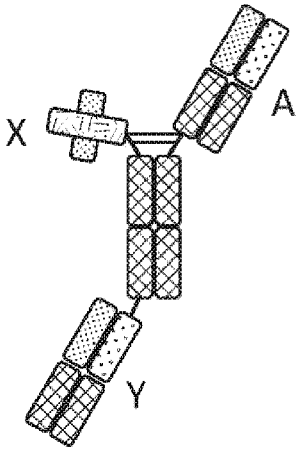
Фиг. 1Q



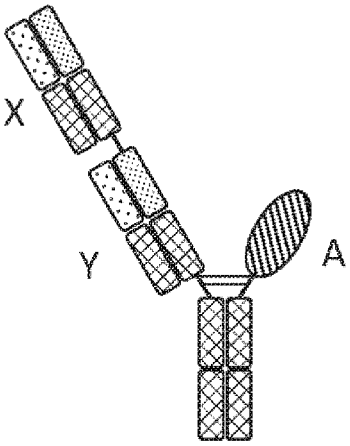
Фиг. 1R



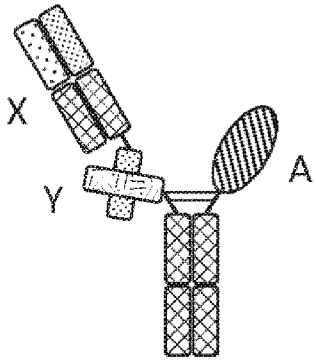
Фиг. 1S



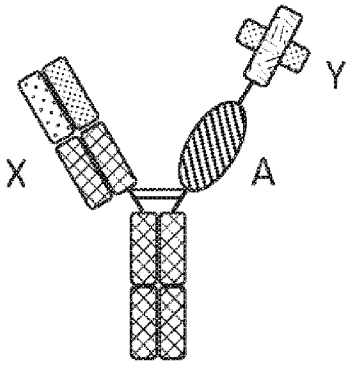
Фиг. 1T



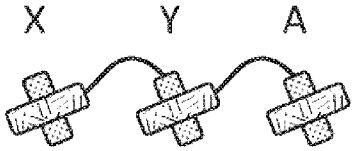
Фиг. 1U



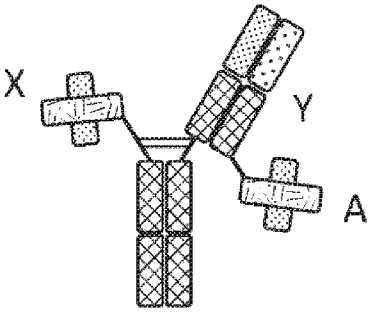
Фиг. 1V



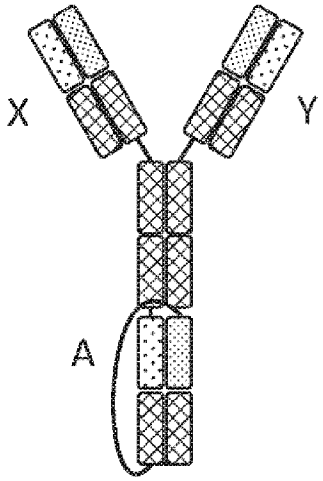
Фиг. 1W



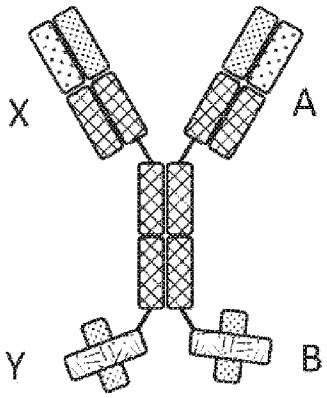
Фиг. 1X



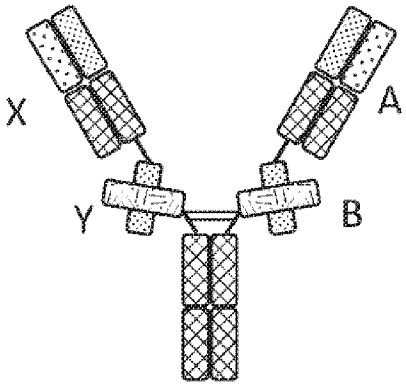
Фиг. 1Y



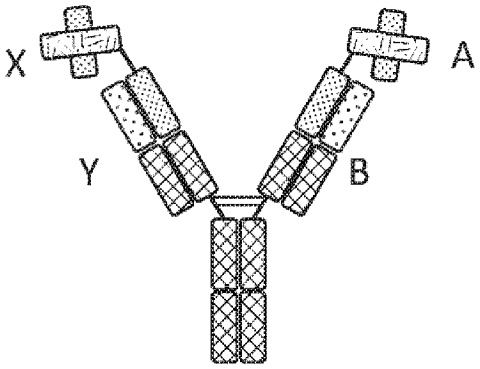
Фиг. 1Z



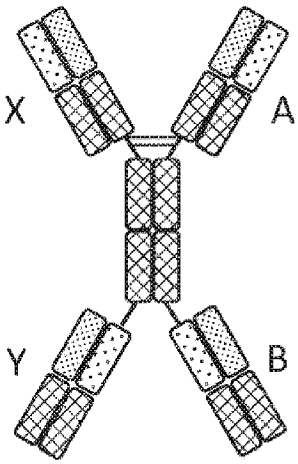
Фиг. 1AA



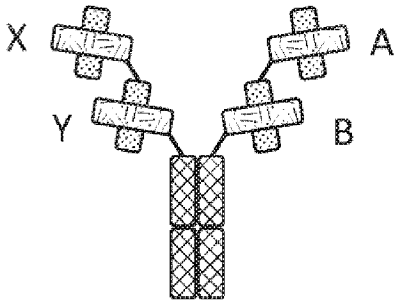
Фиг. 1AB



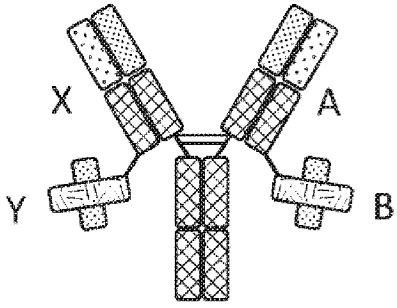
Фиг. 1AC



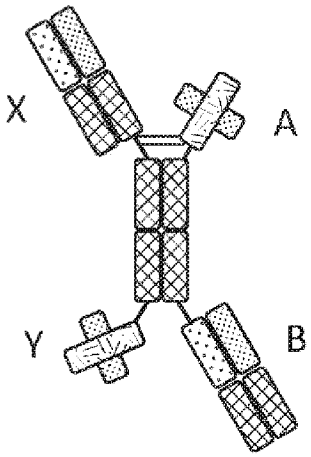
Фиг. 1AD



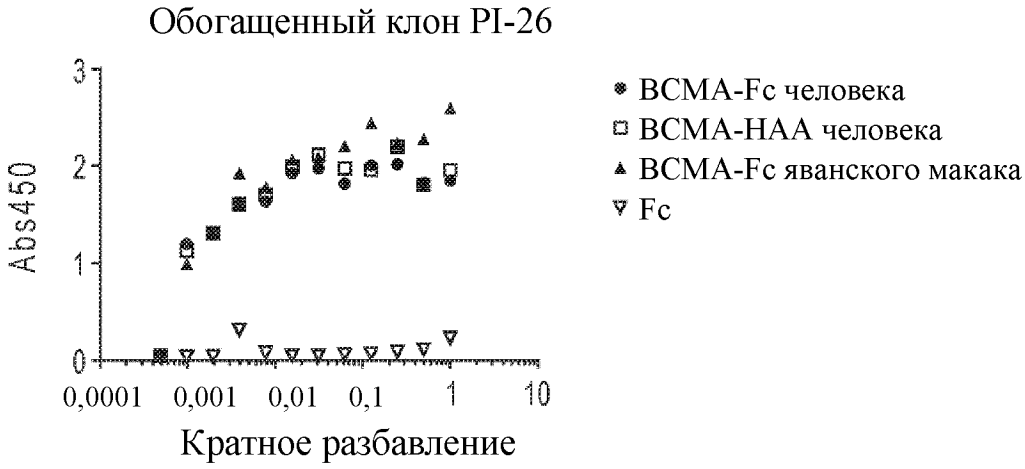
Фиг. 1AE



Фиг. 1AF

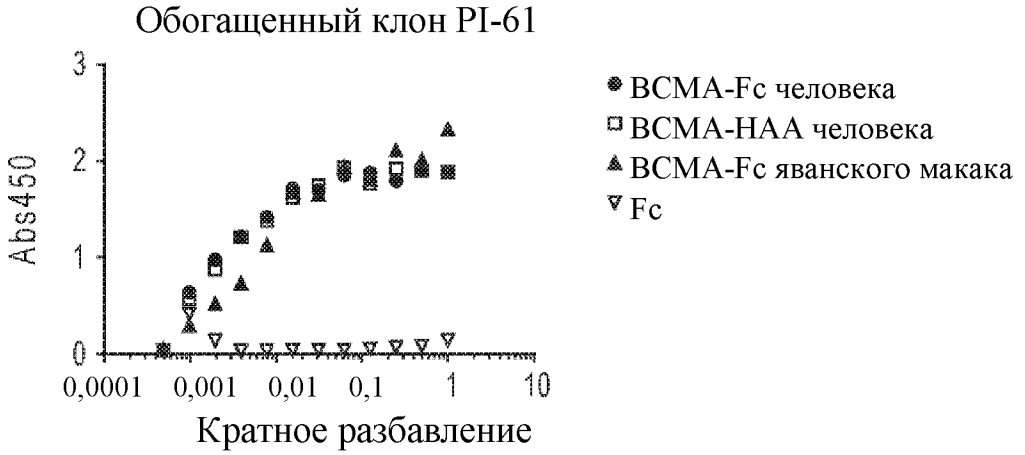


Фиг. 1AG

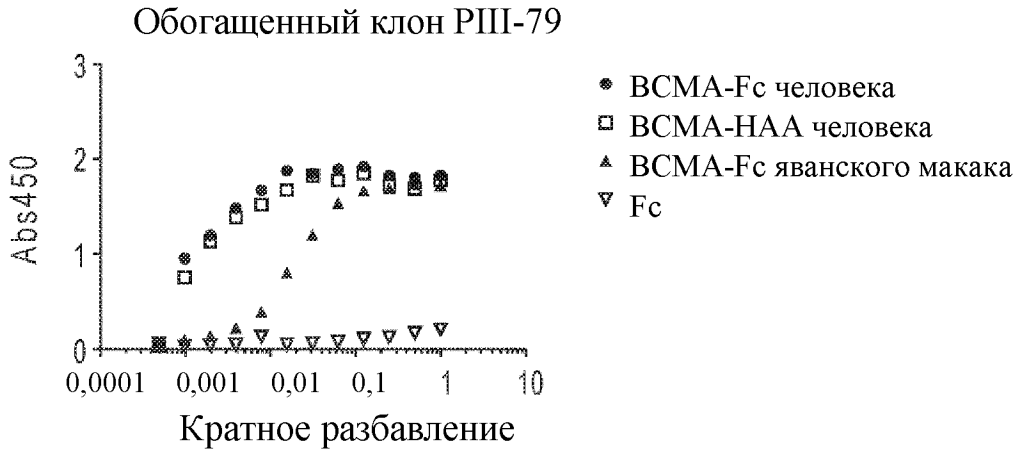


ФИГ. 2А

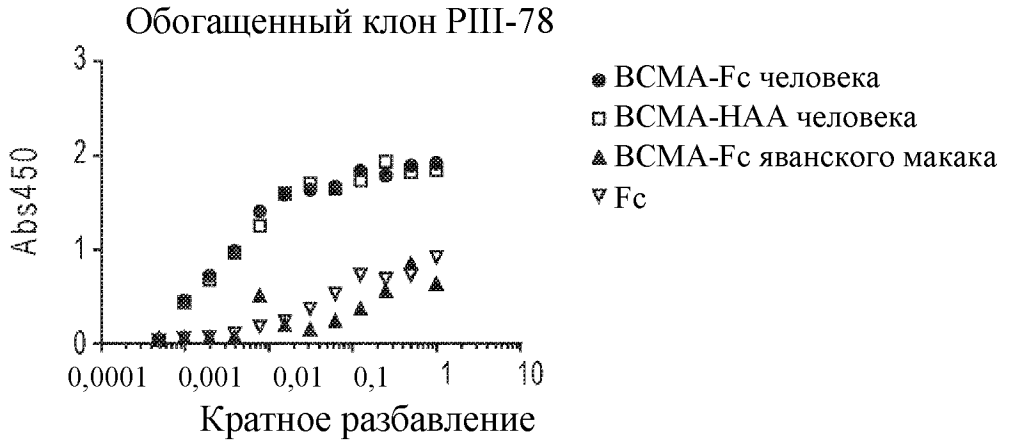
Фиг. 2В



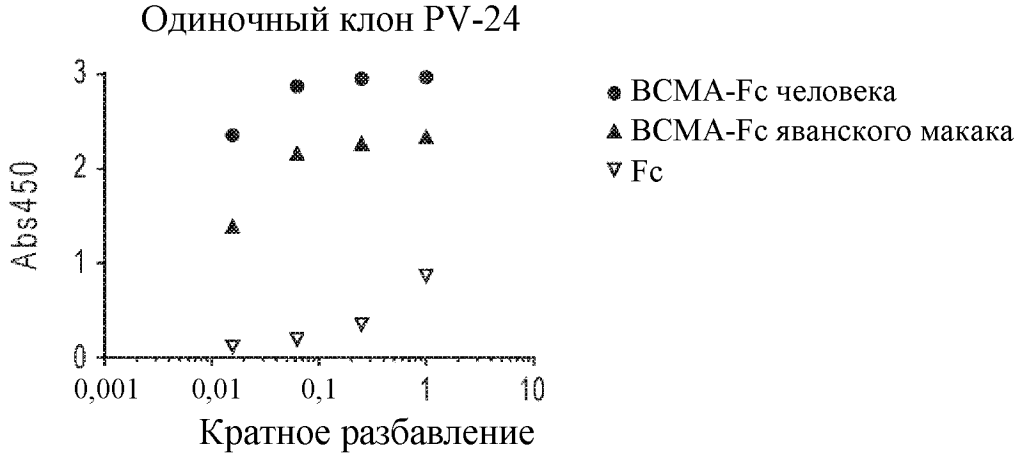
Фиг. 2С



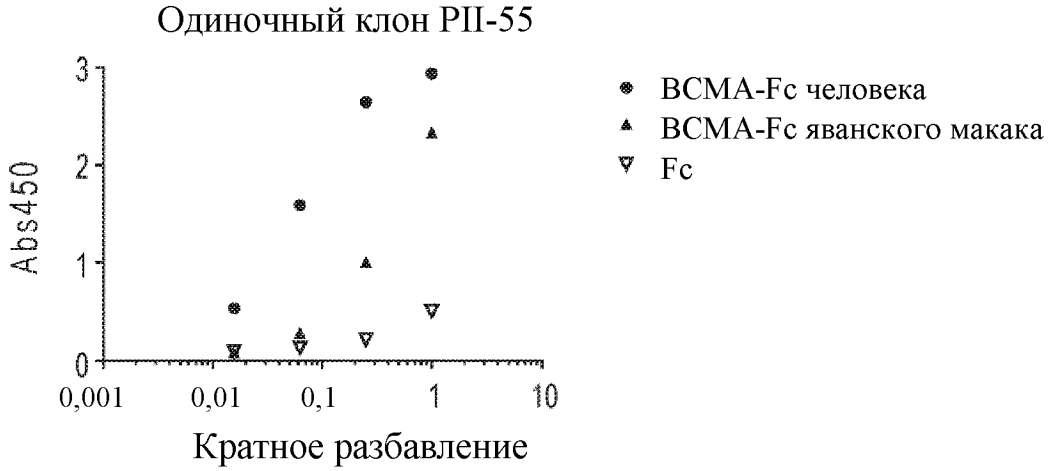
Фиг. 2D



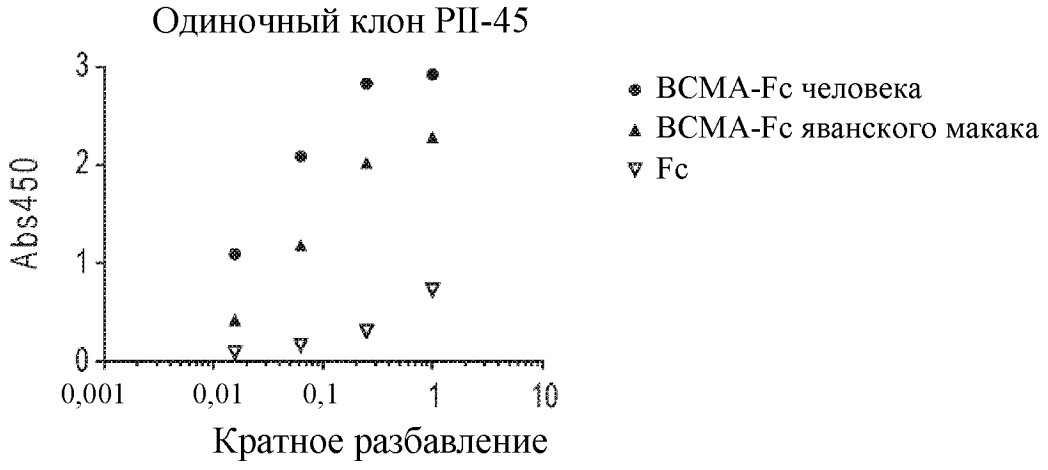
Фиг. 2E



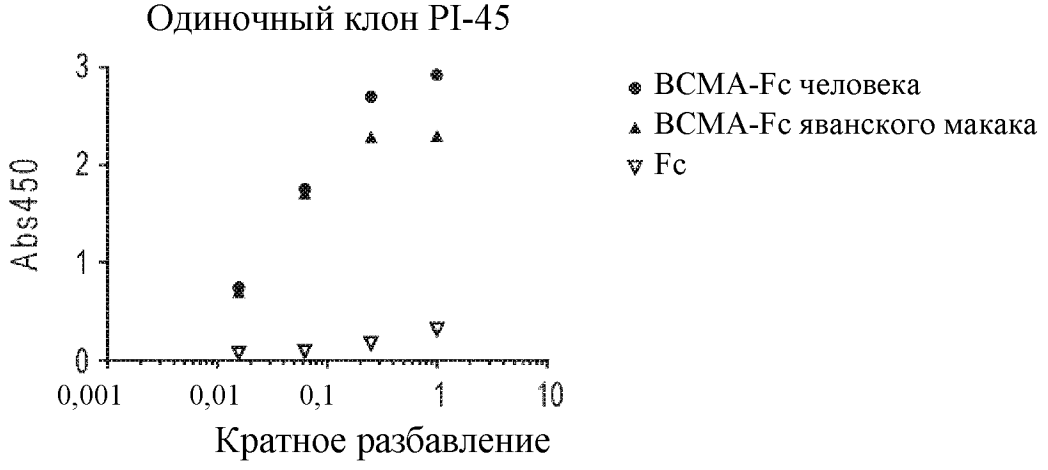
Фиг. 2F



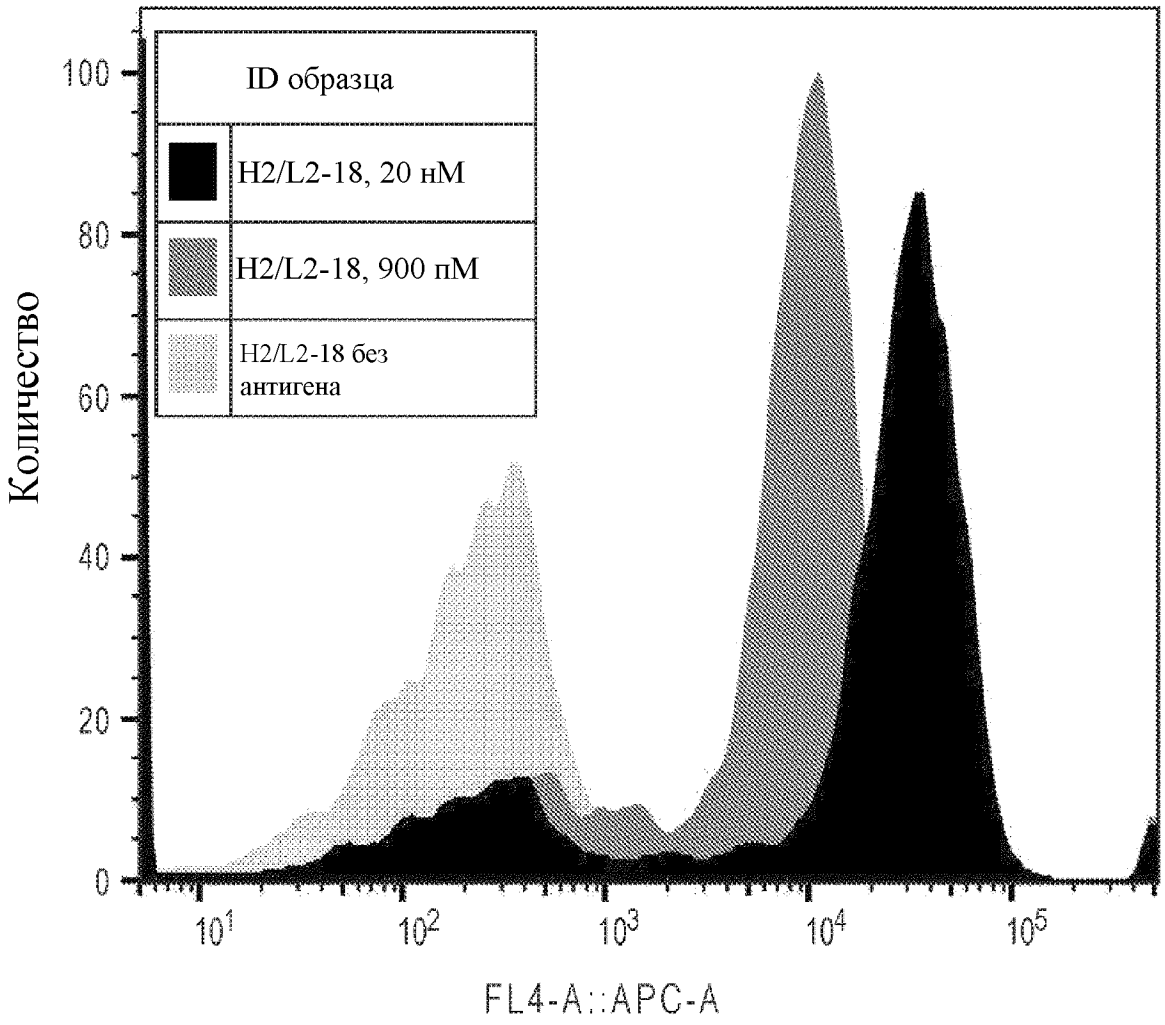
Фиг. 2G



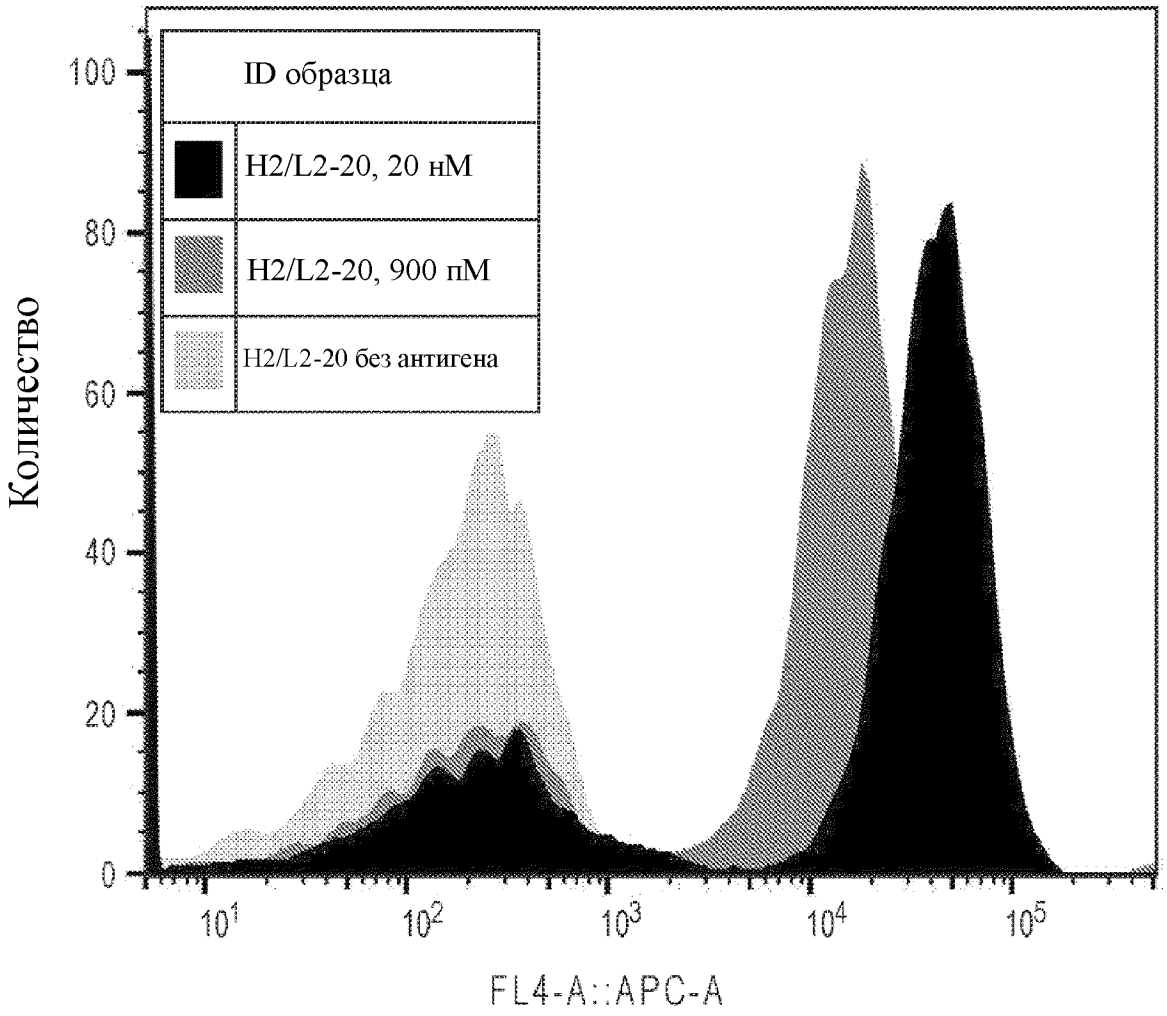
Фиг. 2H



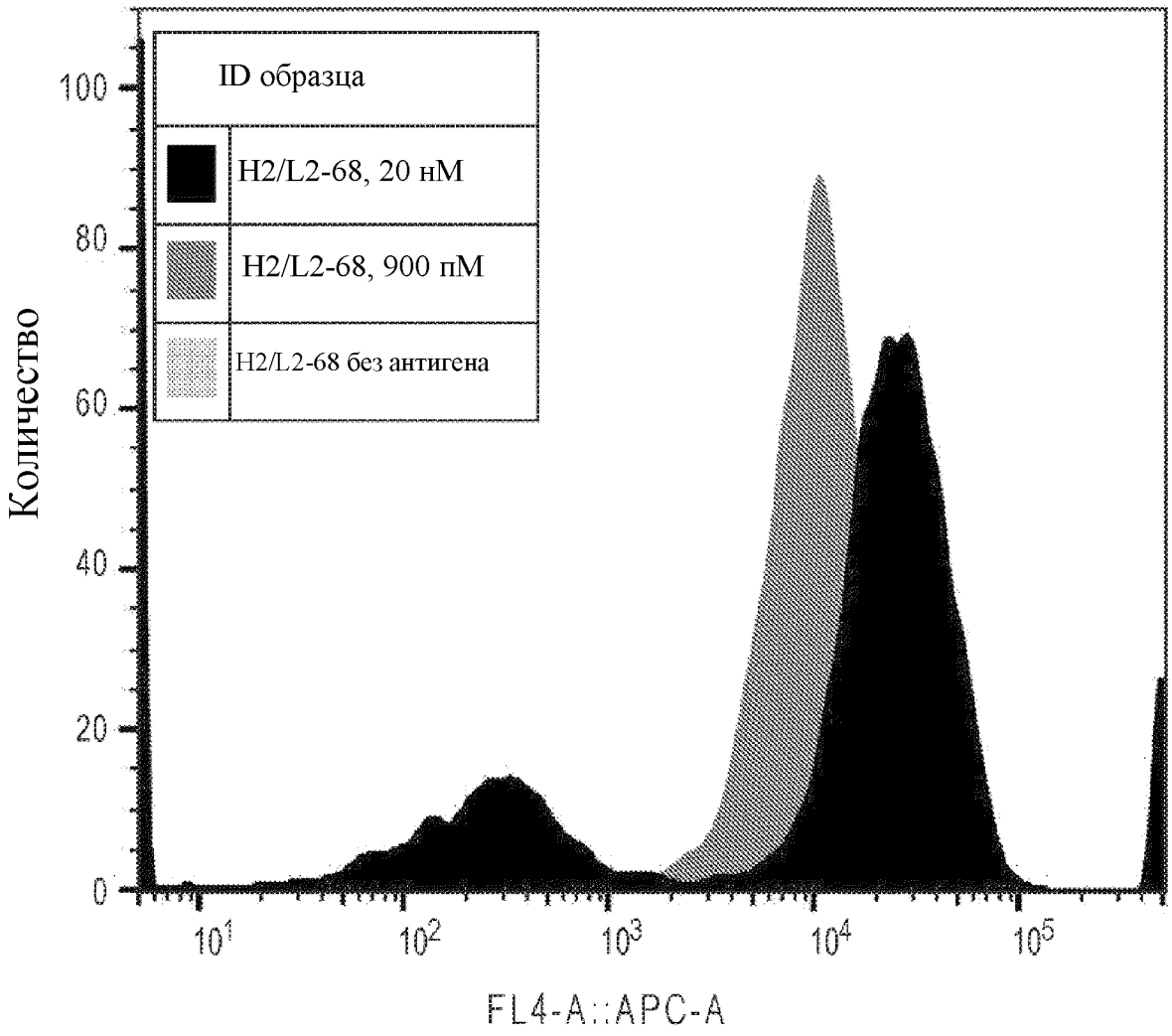
Фиг. 2I


ID образца
H2/L2-18, 20 нМ
H2/L2-18, 900 пМ
H2/L2-18 без антигена
Количество
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

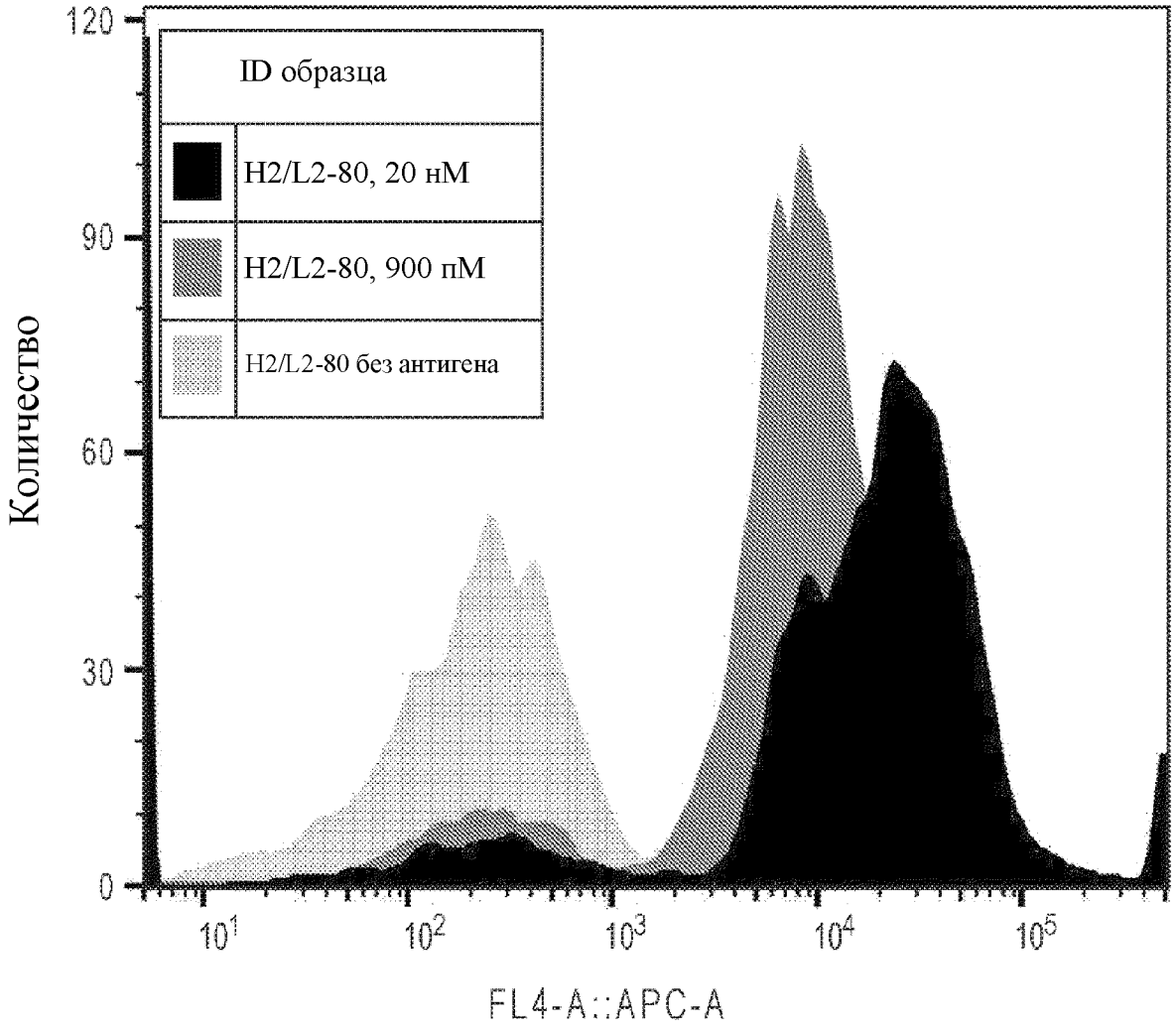
Фиг. 3А


ID образца
H2/L2-20, 20 нМ
H2/L2-20, 900 пМ
H2/L2-20 без антигена
Количество
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

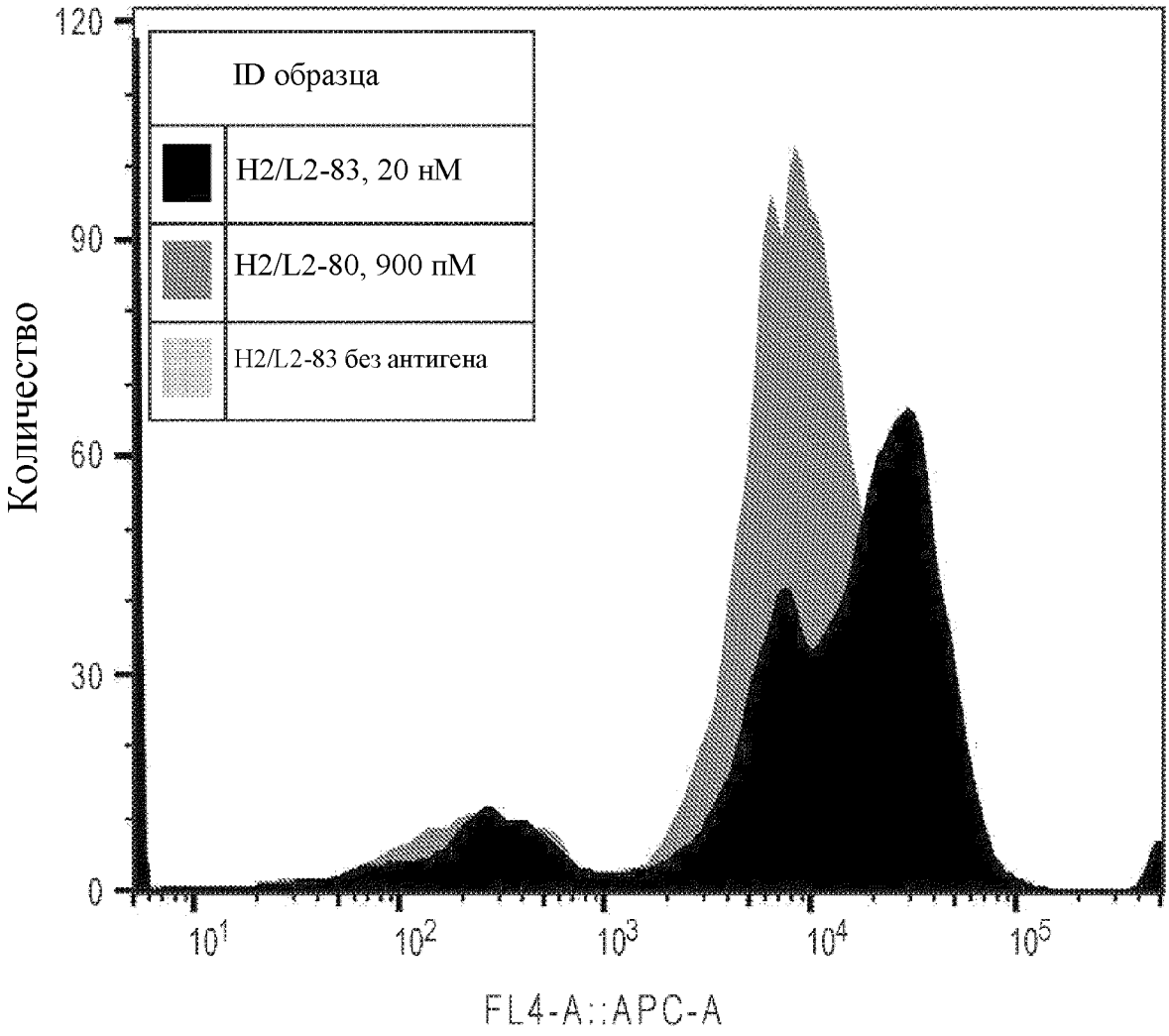
Фиг. 3B


ID образца
H2/L2-68, 20 нМ
H2/L2-68, 900 пМ
H2/L2-68 без антигена
Количество
100
80
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

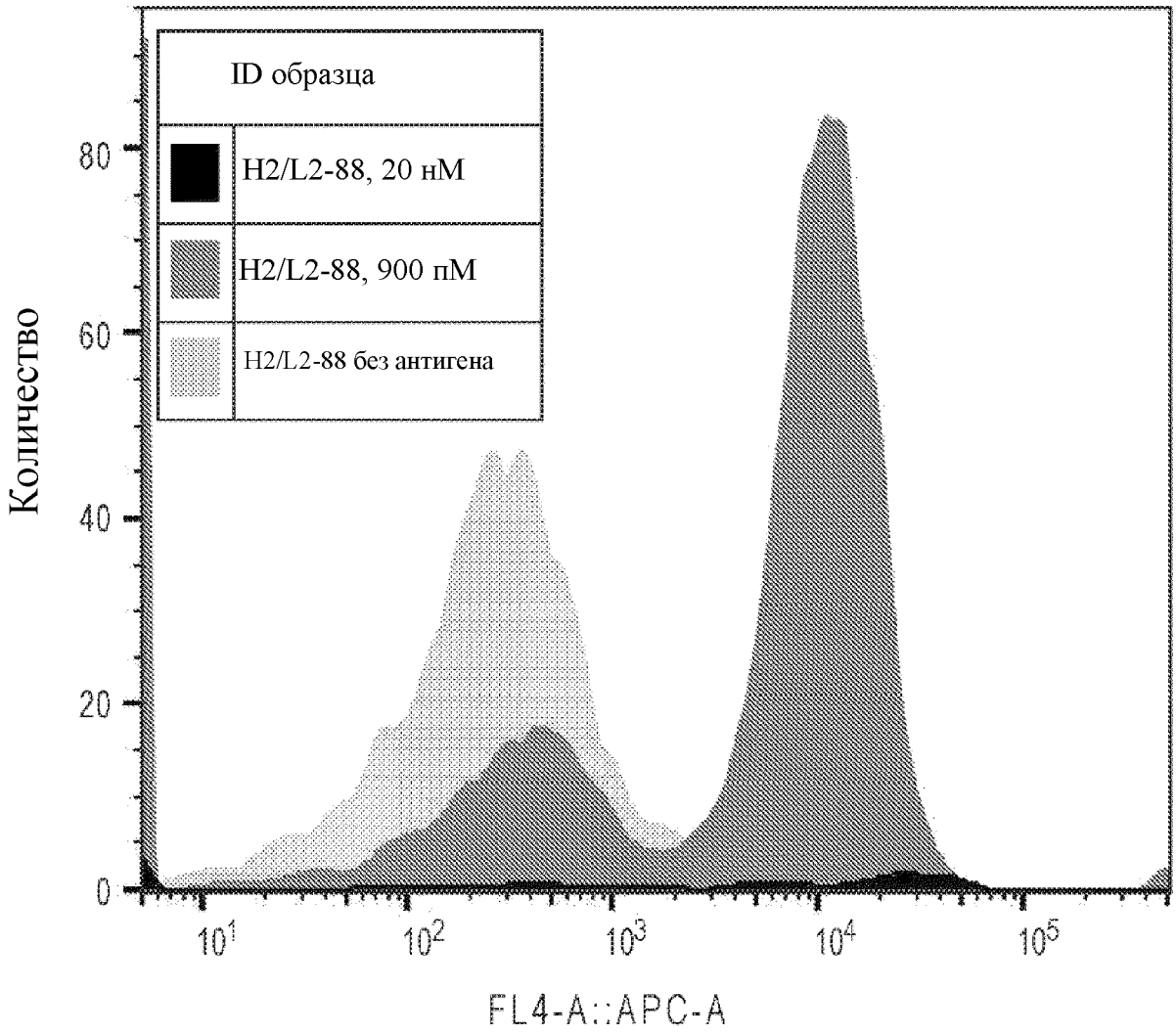
Фиг. 3C


ID образца
H2/L2-80, 20 нМ
H2/L2-80, 900 пМ
H2/L2-80 без антигена
Количество
120
90
60
30
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

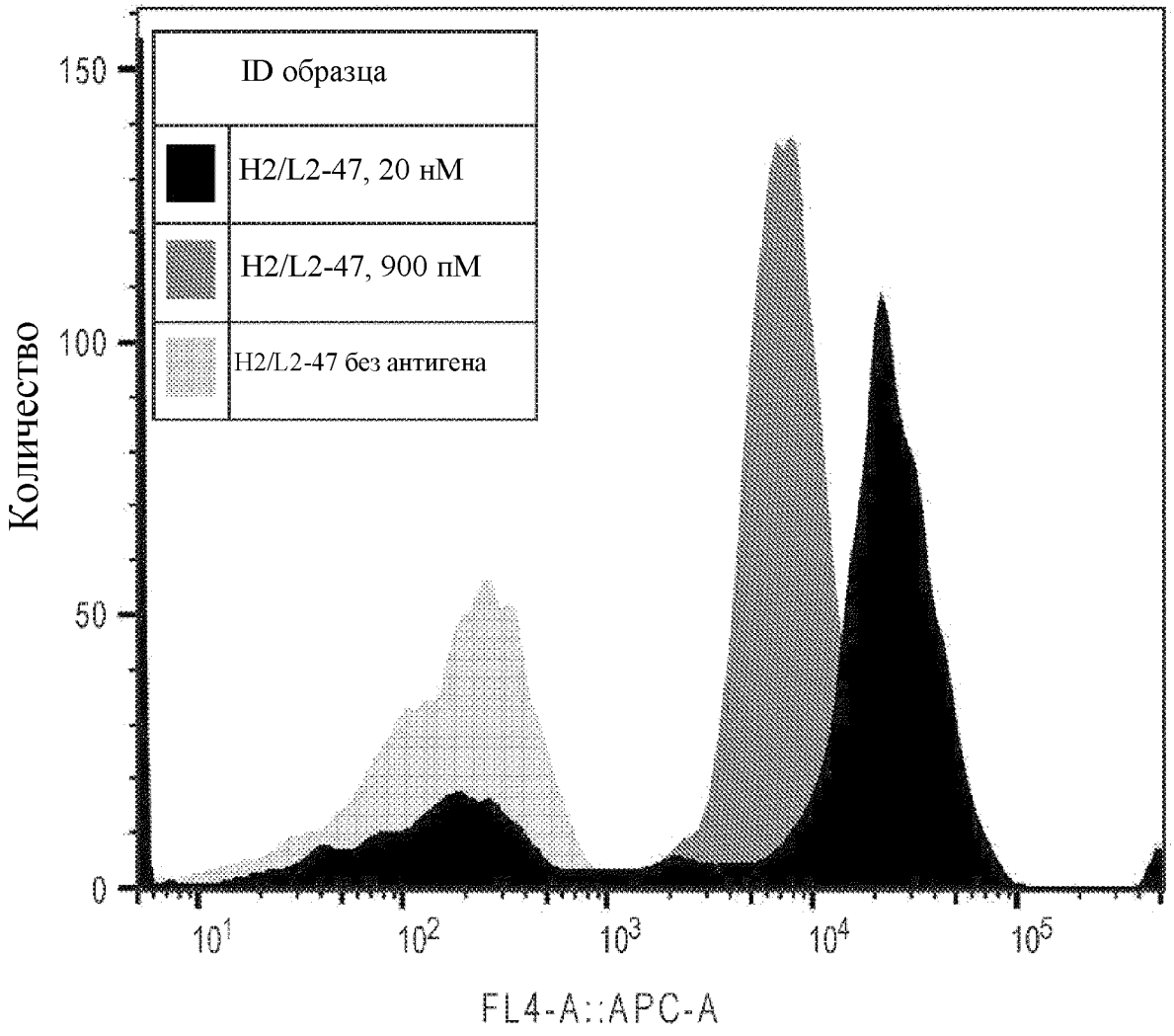
Фиг. 3D


ID образца
H2/L2-83, 20 нМ
H2/L2-80, 900 пМ
H2/L2-83 без антигена
Количество
120
90
60
30
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

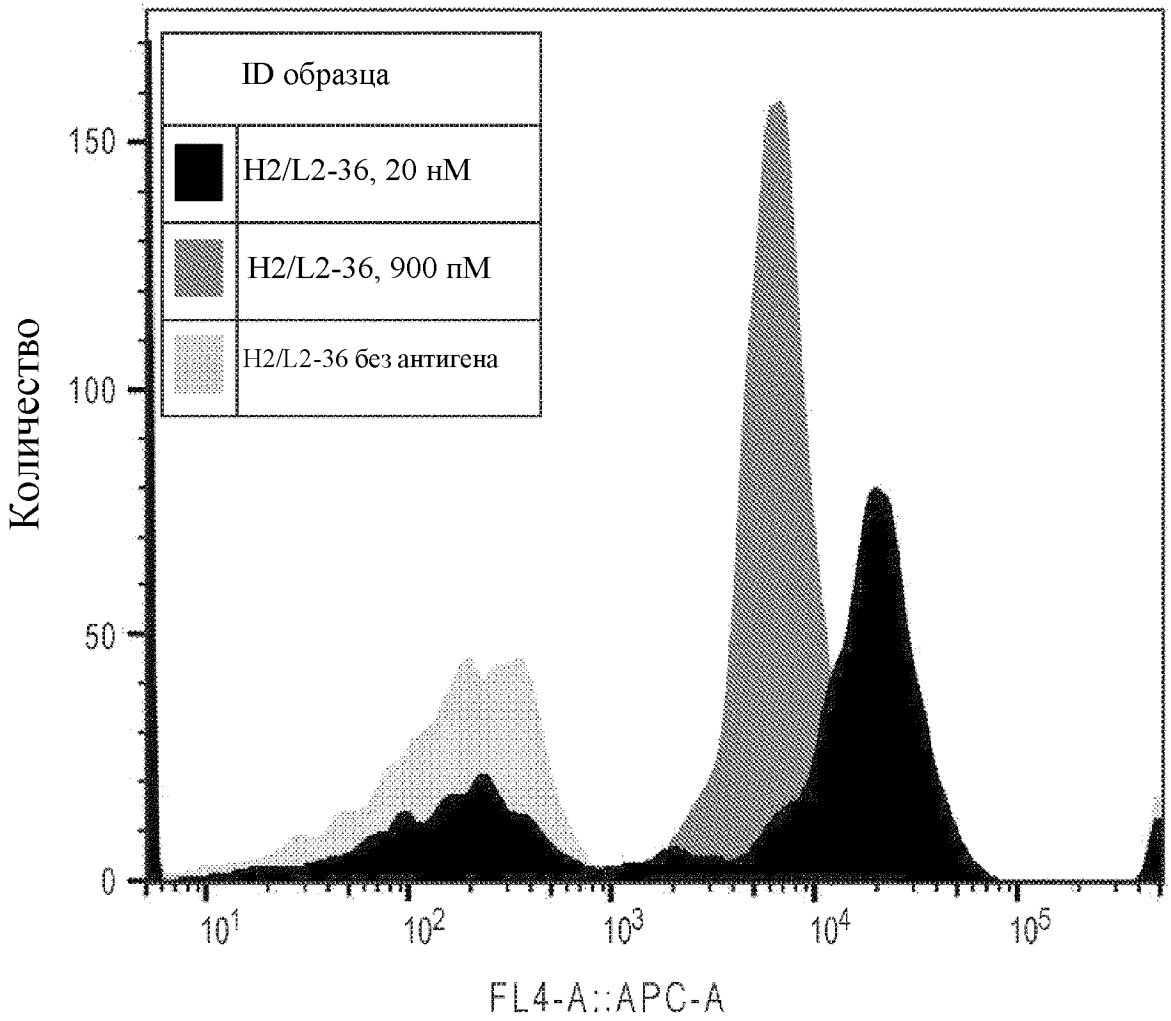
Фиг. 3E


ID образца
H2/L2-88, 20 нМ
H2/L2-88, 900 пМ
H2/L2-88 без антигена
Количество
0
20
40
60
80
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

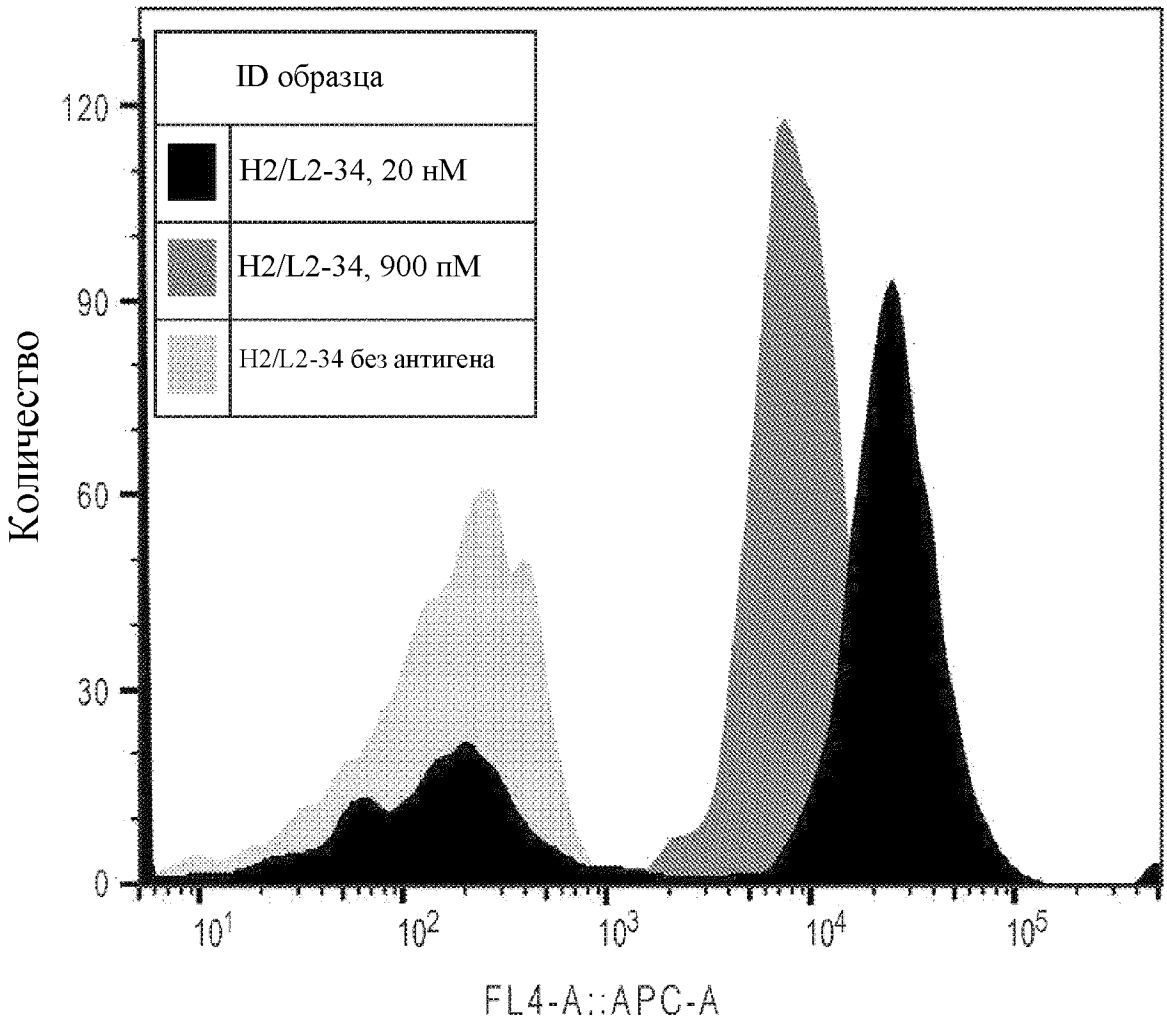
Фиг. 3F


ID образца
H2/L2-47, 20 нМ
H2/L2-47, 900 пМ
H2/L2-47 без антигена
Количество
150
100
50
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

Фиг. 3G


ID образца
H2/L2-36, 20 нМ
H2/L2-36, 900 пМ
H2/L2-36 без антигена
Количество
150
100
50
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

Фиг. 3H


ID образца
H2/L2-34, 20 нМ
H2/L2-34, 900 пМ
H2/L2-34 без антигена
Количество
120
90
60
30
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
FL4-A::APC-A

Фиг. 3I

Библиотека H2/L2

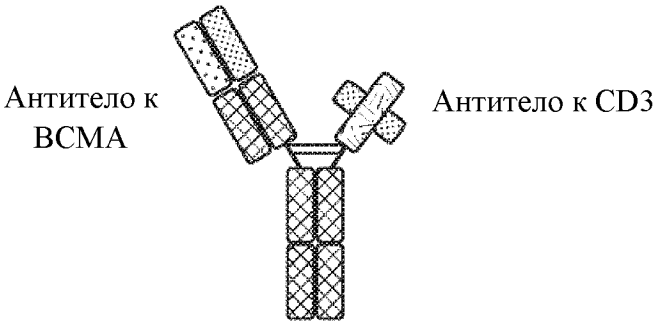
Нумерация по IMGT	56	57	58	59	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	74
H2/L2-22	V	I	S	Y	H	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-88	V	I	S	Y	K	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-36	V	I	S	Y	K	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-34	V	I	S	Y	T	G	T	K	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-68	V	I	S	Y	R	G	F	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-18	V	I	S	Y	K	G	S	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-47	V	I	S	Y	K	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-20	V	I	S	Y	T	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-80	V	I	S	Y	T	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H2/L2-83	V	I	S	Y	K	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
P1-61	V	I	S	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G

Фиг. 4

Библиотека H2/L2

Нумерация по IMGT	56	57	58	59	60	61	62
H2/L2-22	E	V	S	N	R	L	S
H2/L2-88	E	V	S	N	R	L	R
H2/L2-36	E	V	S	N	R	L	R
H2/L2-34	D	V	S	N	R	P	W
H2/L2-68	D	V	S	N	R	L	S
H2/L2-18	D	V	S	N	R	P	W
H2/L2-47	D	V	S	K	R	P	W
H2/L2-20	D	V	S	N	R	L	R
H2/L2-80	D	V	S	N	R	A	W
H2/L2-83	E	V	S	N	R	L	R
P1-61	D	V	S	N	R	P	S

Фиг. 5



Фиг. 6

Библиотека H3.1 & H3.2 CDRH2

Нумерация по IMGT	55	56	57	58	59	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	74
H3-1	V	I	S	Y	D	D	A	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-2	V	I	S	Y	N	D	L	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-3	V	I	S	Y	S	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-4	V	I	S	Y	D	D	A	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-5	V	I	S	Y	T	G	A	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-6	V	I	S	Y	D	D	A	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-7	V	I	S	Y	T	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-8	V	I	S	Y	D	D	A	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-9	V	I	S	Y	D	D	A	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-10	V	I	S	Y	N	D	L	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-11	V	I	S	Y	N	D	A	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-12	V	I	S	Y	D	E	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-13	V	I	S	Y	D	D	A	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-14	V	I	S	Y	D	D	A	H	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
H3-15	V	I	S	Y	D	D	A	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
P1-61	V	I	S	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G

Фиг. 7

Библиотека H3.1 & H3.2 CDRL2

Нумерация по IMGT	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
H3-1	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-2	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-3	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-4	E	V	S	N	R	L	S	G	V	S
H3-5	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-6	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-7	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-8	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-9	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-10	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-11	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-12	E	V	S	N	R	L	R	G	V	S
H3-13	E	V	S	N	R	L	S	G	V	S
H3-14	E	V	S	N	R	D	G	G	V	S
H3-15	E	V	S	N	R	D	S	G	V	S
P1-61	D	V	S	N	R	P	S	G	V	S

Фиг. 8

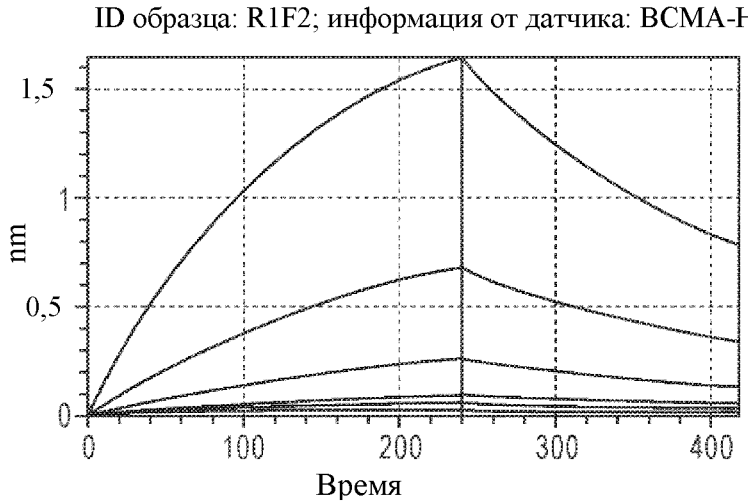
Библиотека H3.1 & H3.2 CDRH3

Нумерация по IMGT	107	108	109	110	111	111a	111b	111c	112	113	114	115	116	117
H3-1	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-2	S	G	Y	A	L	H	D	F	Q	D	P	T	D	V
H3-3	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-4	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-5	S	G	Y	N	L	H	D	D	Y	Y	G	L	D	V
H3-6	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-7	S	G	Y	E	F	H	E	D	Y	Y	G	L	D	V
H3-8	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-9	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-10	S	G	Y	E	F	Q	G	D	Y	Y	G	L	D	V
H3-11	S	G	Y	E	L	R	D	D	Y	Y	G	L	D	V
H3-12	S	G	Y	E	V	D	Q	D	Y	Y	G	L	D	V
H3-13	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-14	S	G	Y	A	L	H	D	Q	Y	K	P	V	D	V
H3-15	S	G	Y	A	Y	D	G	D	Y	Y	G	L	D	V
P1-61	S	G	Y	A	H	H	D	D	Y	Y	G	L	D	V

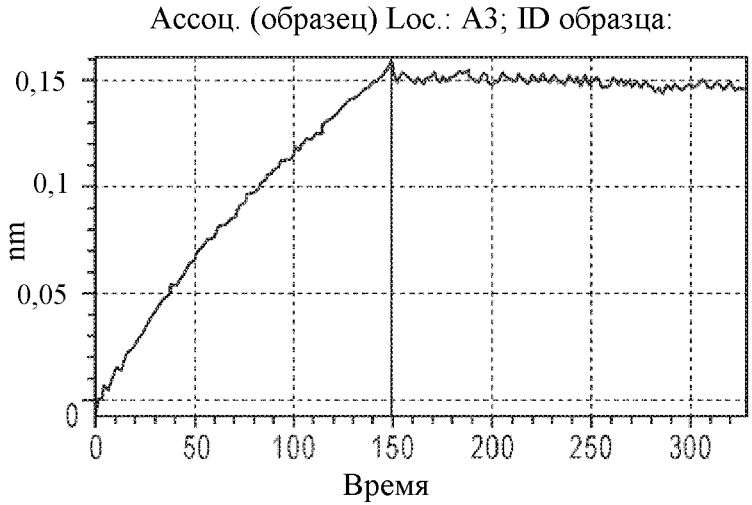
Фиг. 9

Планшет 1_R1F2 St.AffMat при 1 нг/лунка
hBCMA-HAA
Fc яванского макака
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
A01
A03
A05
A07
A09
A11
B01
B03
B05
B07
B09
B11
C01
C03
C05
C07
C09
C11
D01
D03
D05
D07
D09
D11
E01
E03
E05
E07
E09
E11
F01
F03
F05
F07
F09
Исходный лизат R1F2

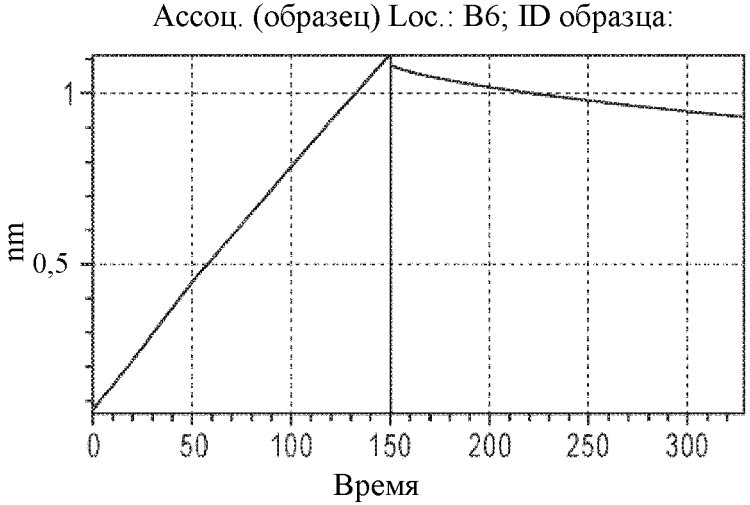
Фиг. 10



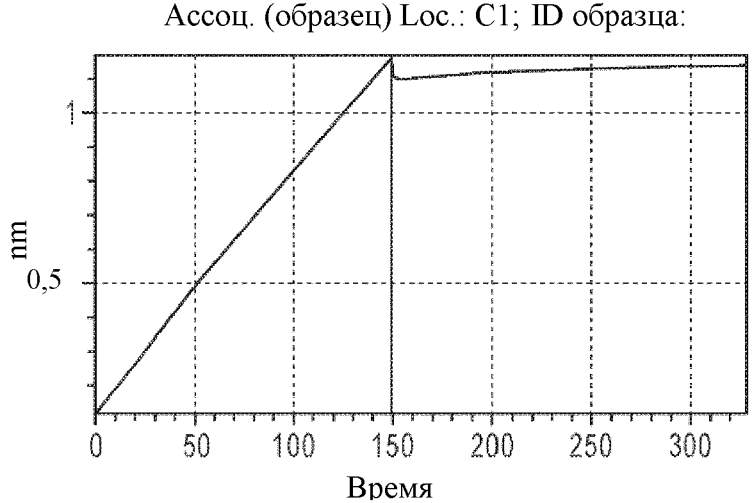
Фиг. 11A



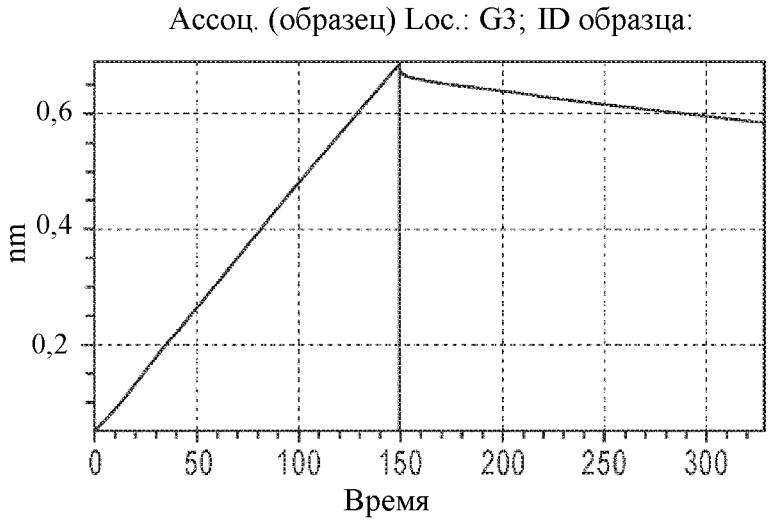
Фиг. 11B



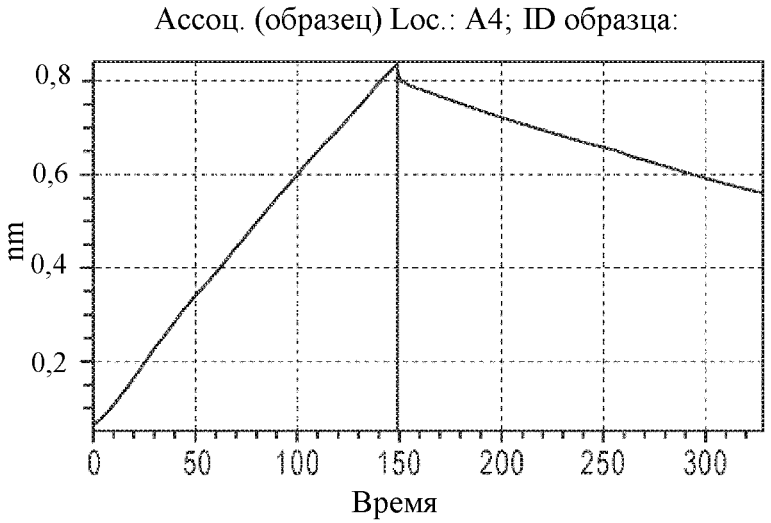
Фиг. 11C



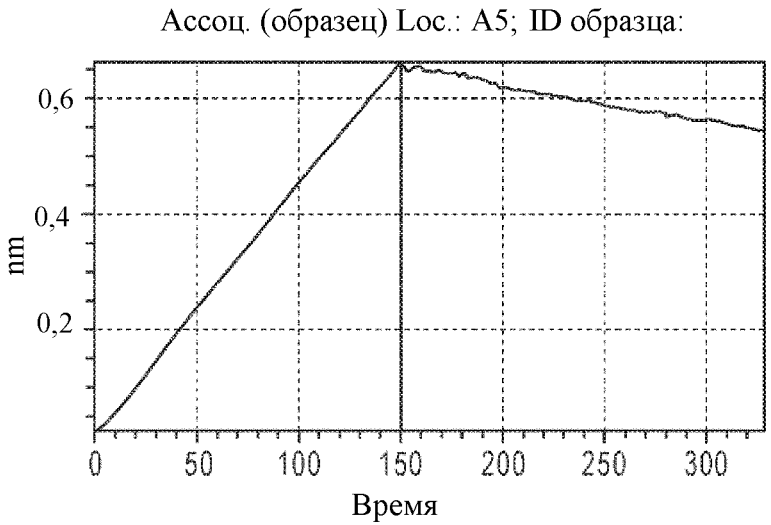
Фиг. 11D



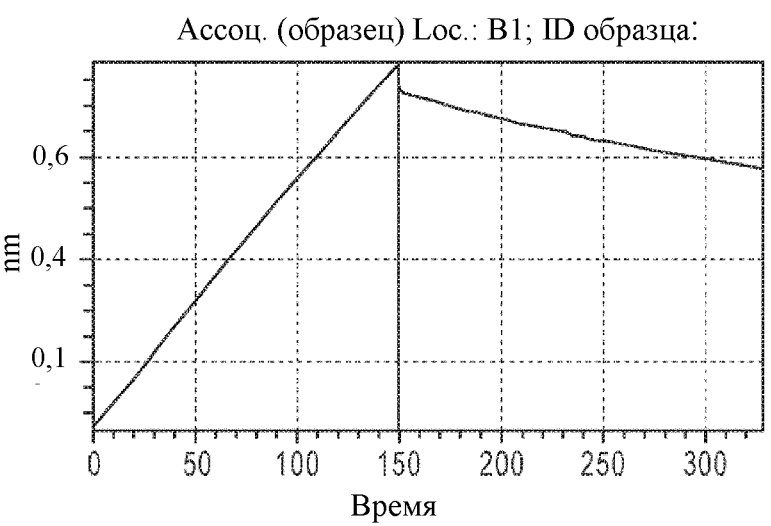
Фиг. 11E



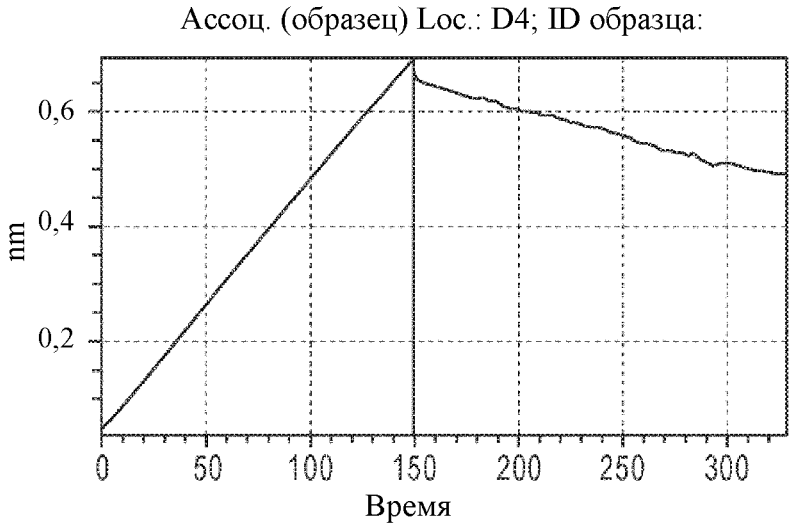
Фиг. 11F



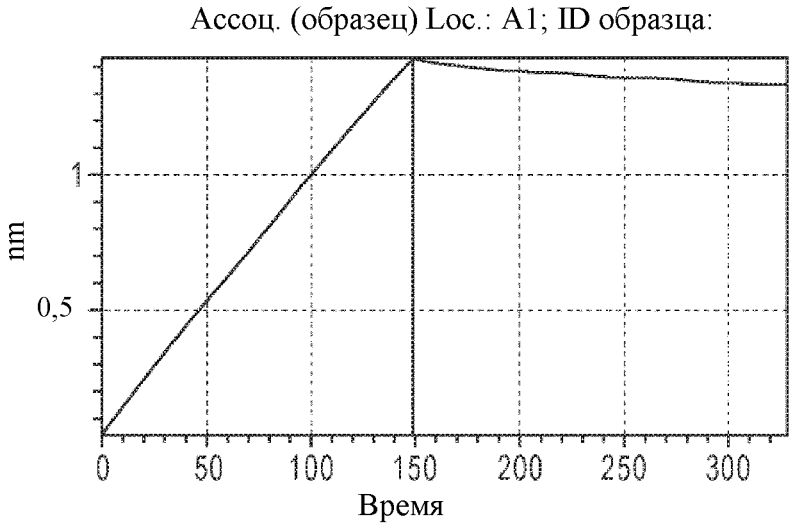
Фиг. 11G



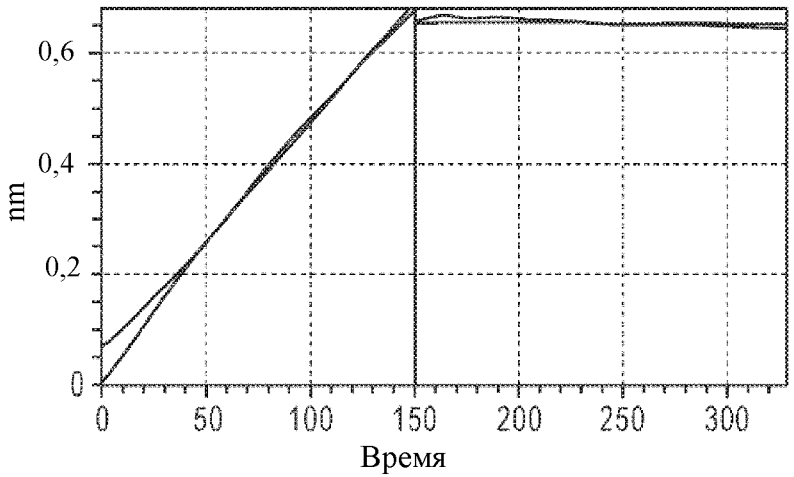
Фиг. 11H



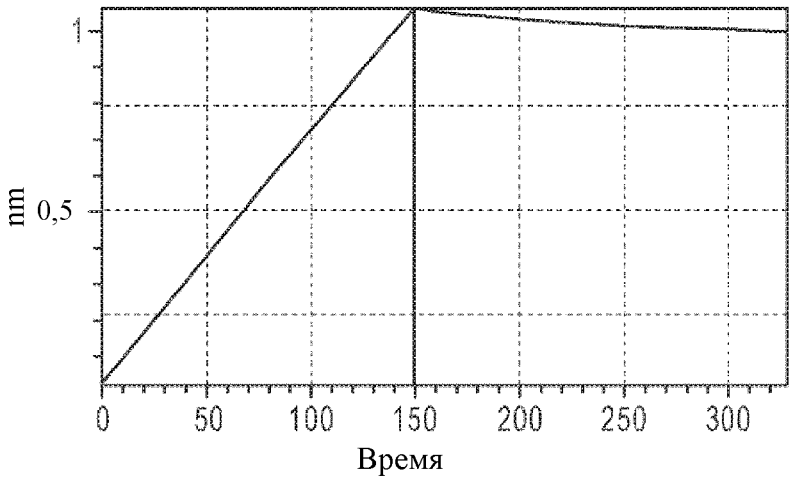
Фиг. 11I



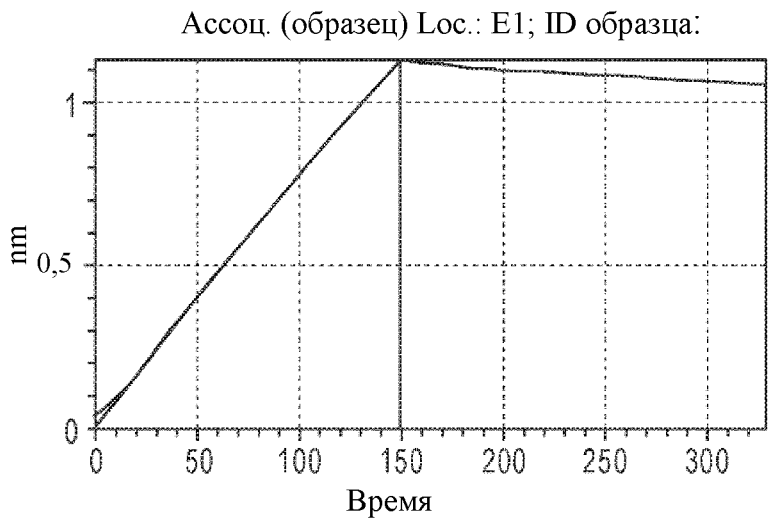
Фиг. 11J



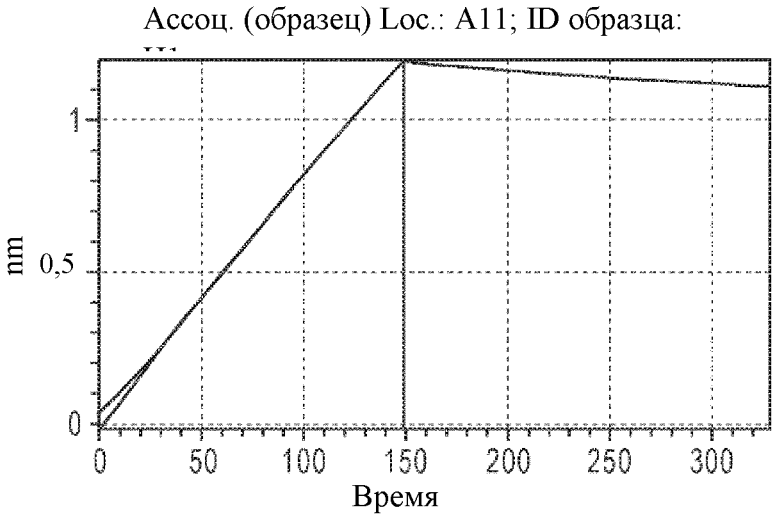
Фиг. 11K



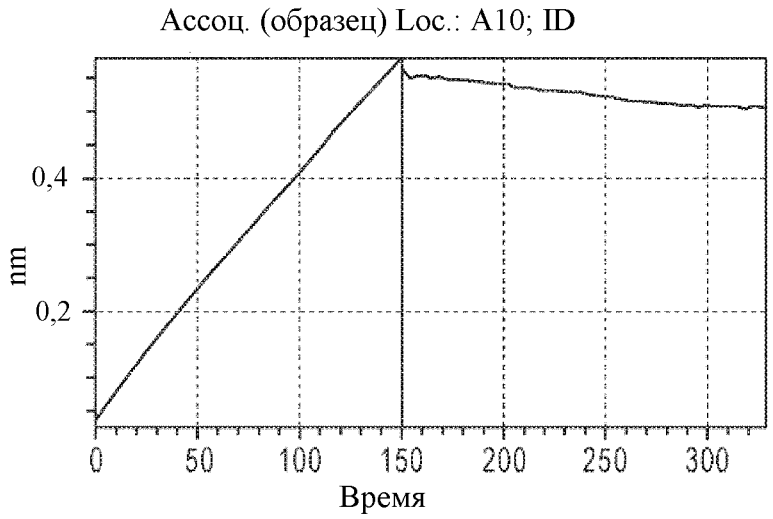
Фиг. 11L



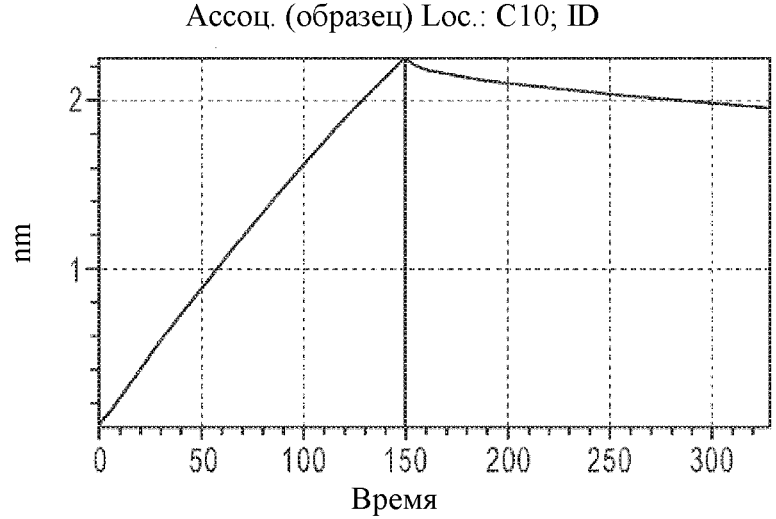
Фиг. 11M



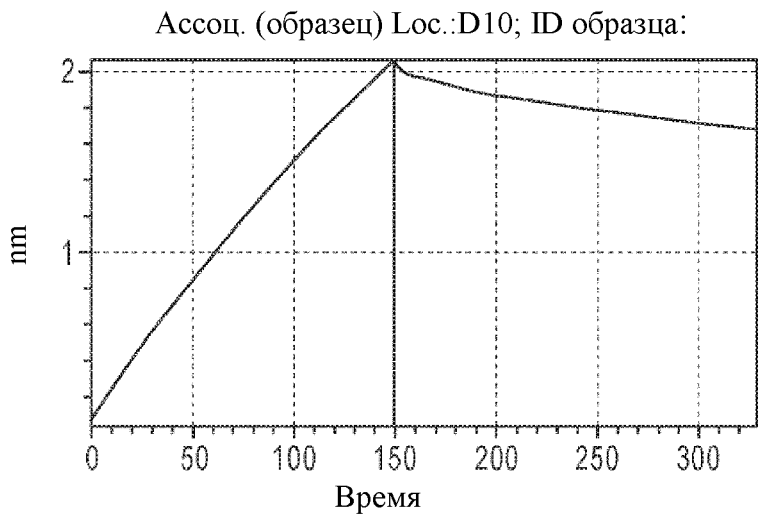
Фиг. 11N



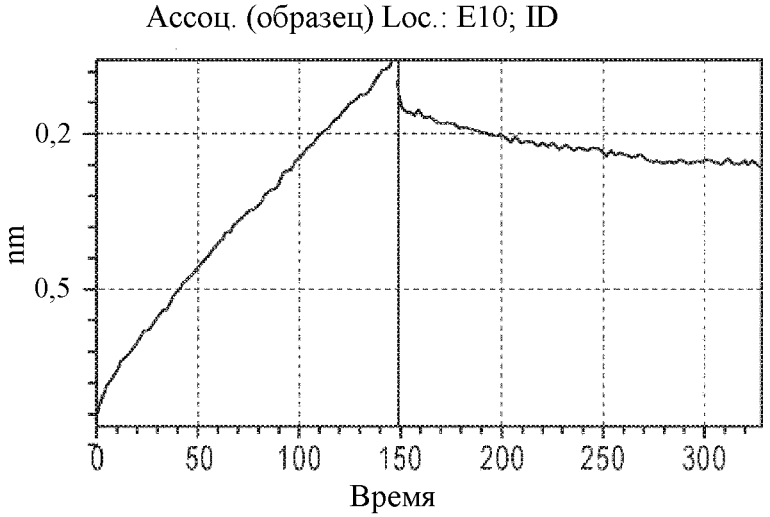
Фиг. 11O



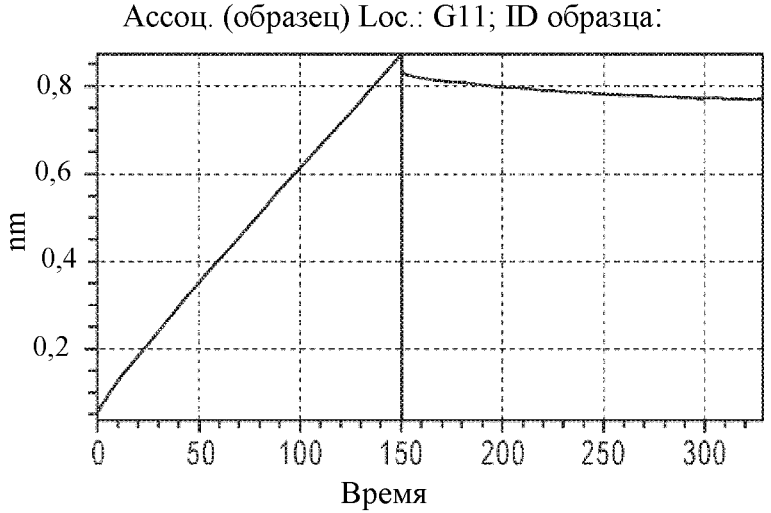
Фиг. 11P



Фиг. 11Q

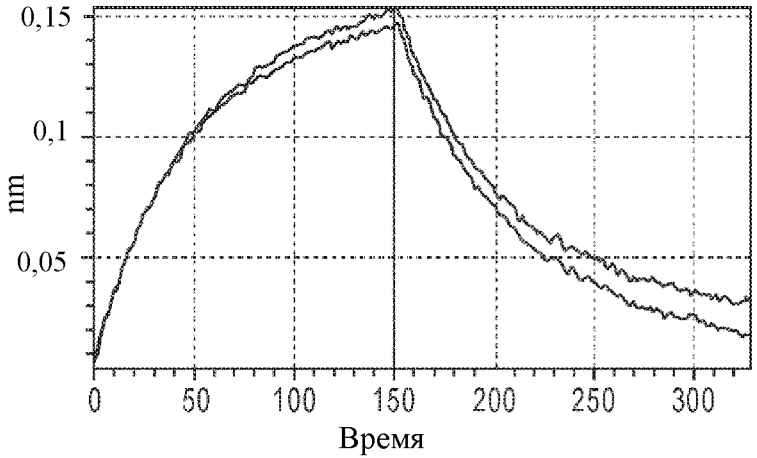


Фиг. 11R



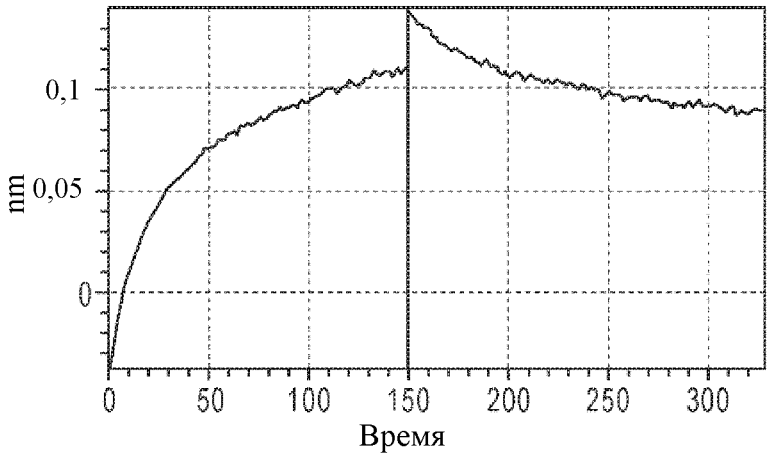
Фиг. 11S

ID образца: Fab R1F2; информация от датчика: BCMA яванского макака



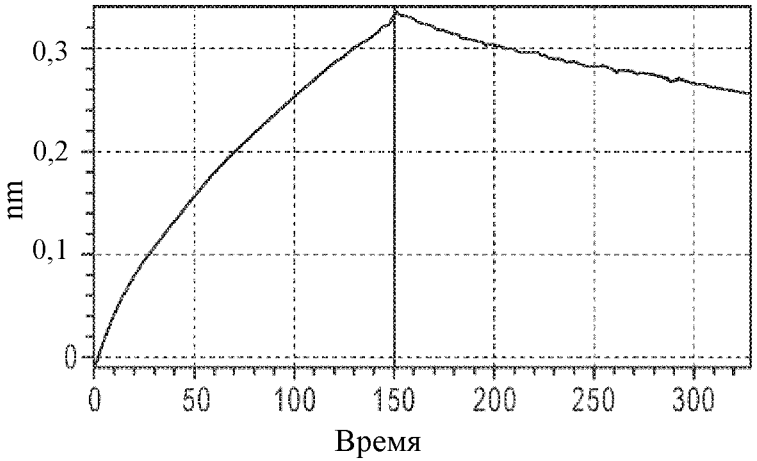
Фиг. 12A

ID образца: SMP1-A3; информация от датчика: BCMA яванского макака



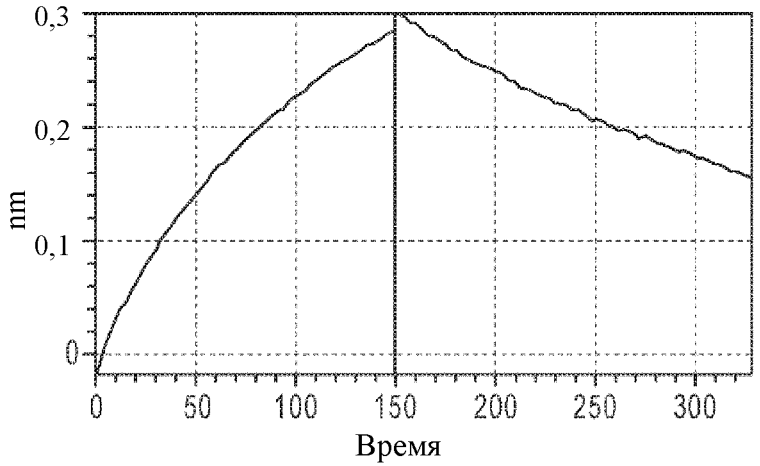
Фиг. 12B

ID образца: SMP1-B6; информация от датчика: BCMA яванского макака



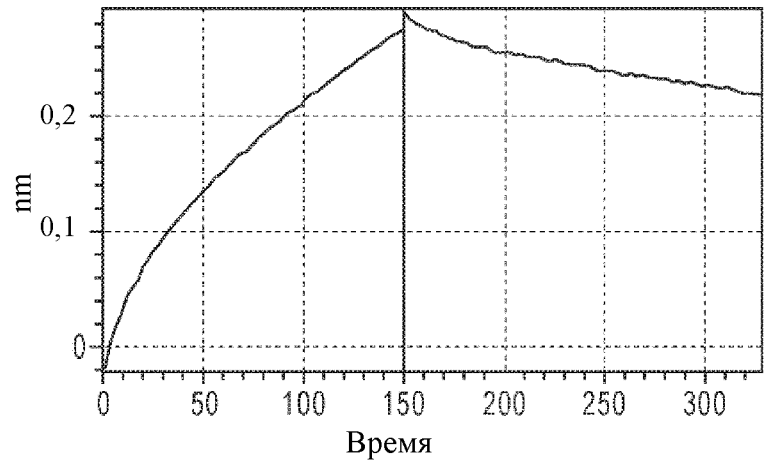
Фиг. 12C

ID образца: CPP1-C1; информация от датчика: BCMA яванского макака



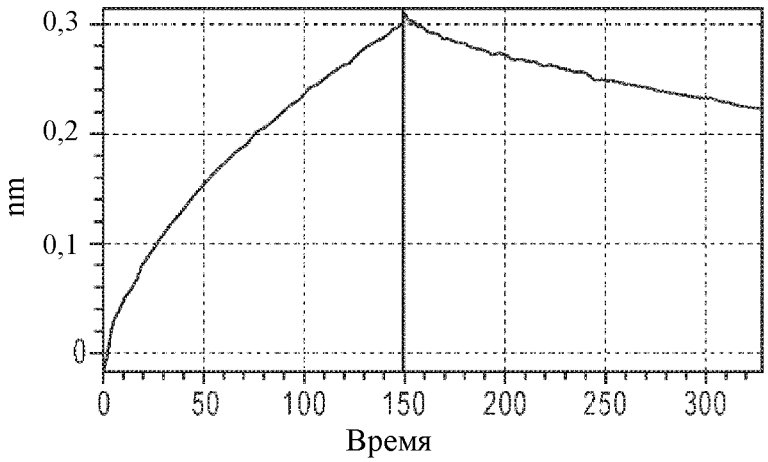
Фиг. 12D

ID образца: SMP1-G3; информация от датчика: BCMA яванского макака



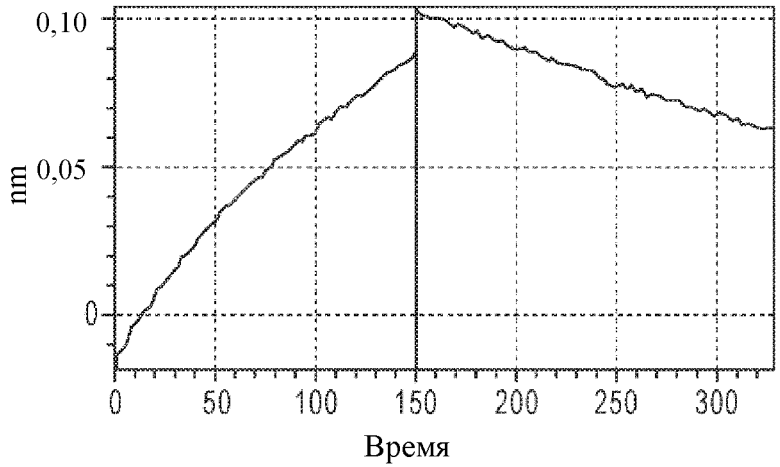
Фиг. 12E

ID образца: SMP1-A4; информация от датчика: BCMA яванского макака



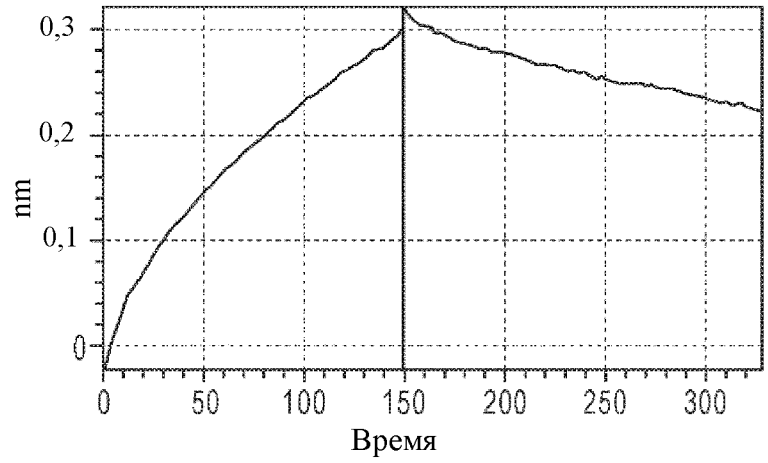
Фиг. 12F

ID образца: SMP1-A5; информация от датчика: BCMA яванского макака

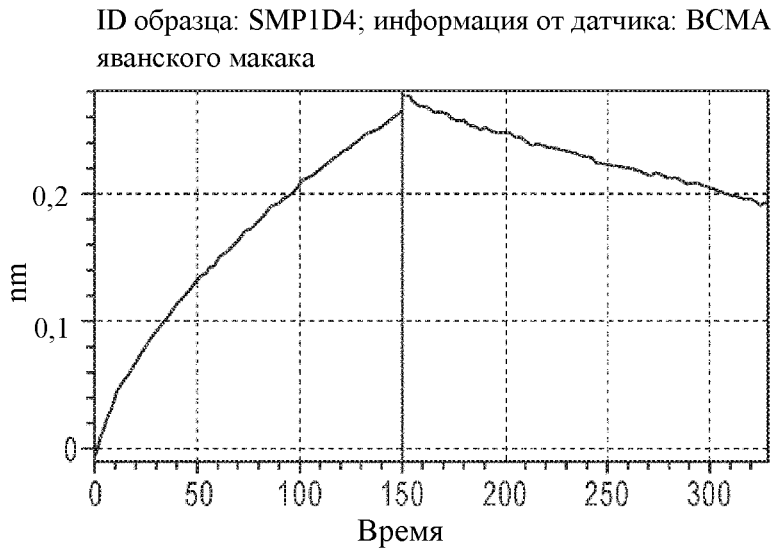


Фиг. 12G

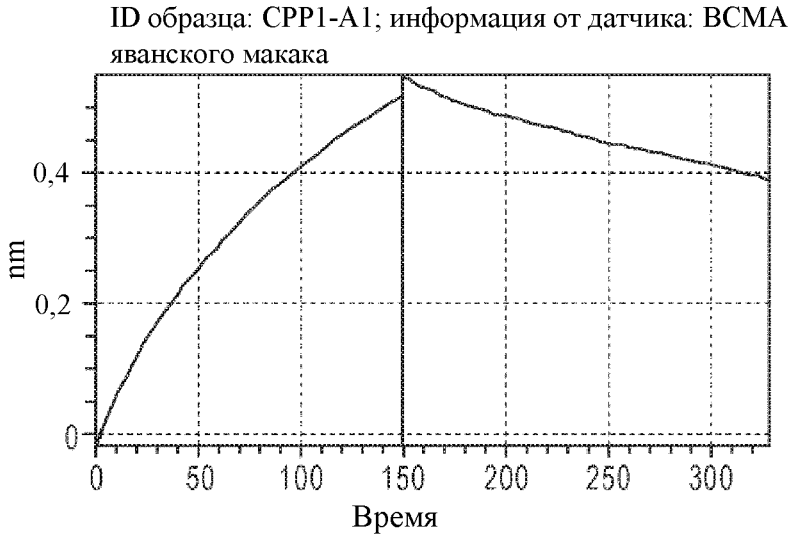
ID образца: CPP1-B1; информация от датчика: BCMA яванского макака



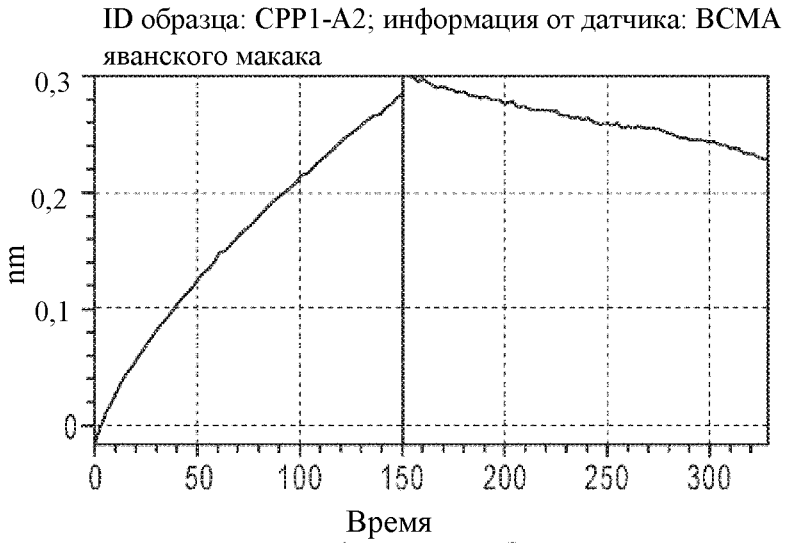
Фиг. 12H



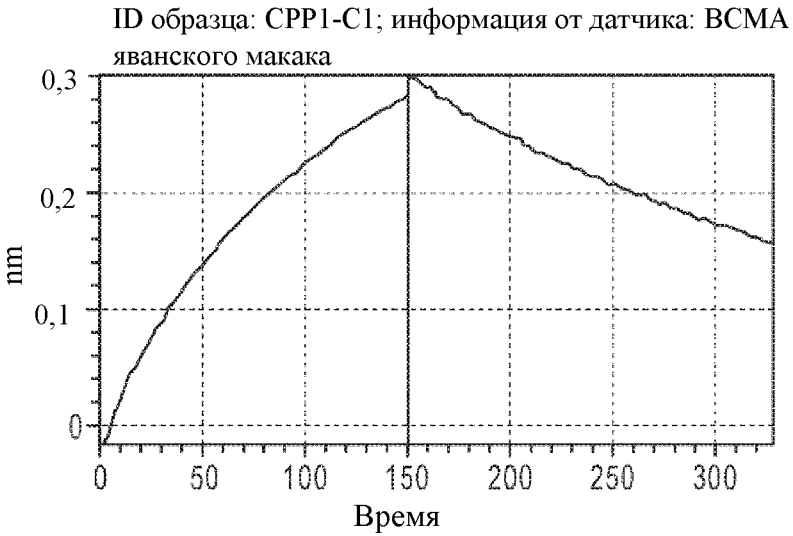
Фиг. 12I



Фиг. 12J

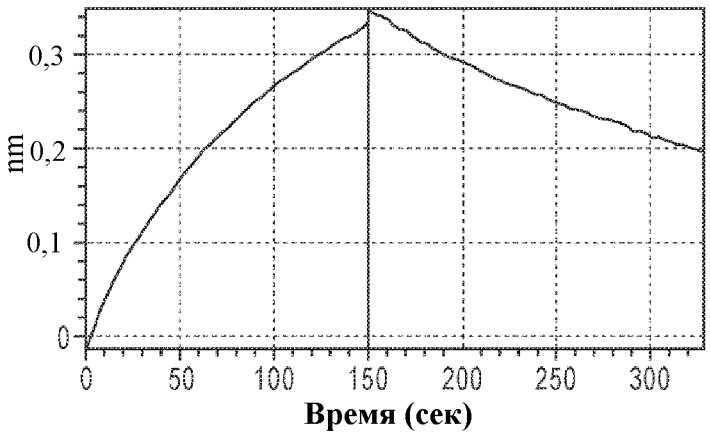


Фиг. 12K



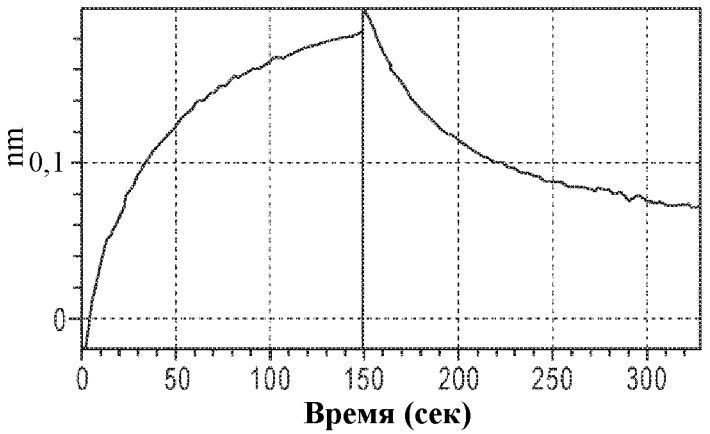
Фиг. 12L

ID образца: CPP1-E1; информация от датчика: BCMA яванского макака



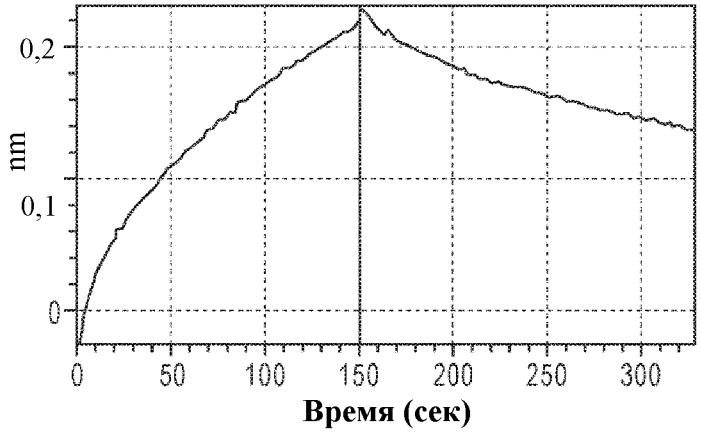
Фиг. 12M

ID образца: CPP1-H1; информация от датчика: BCMA яванского макака



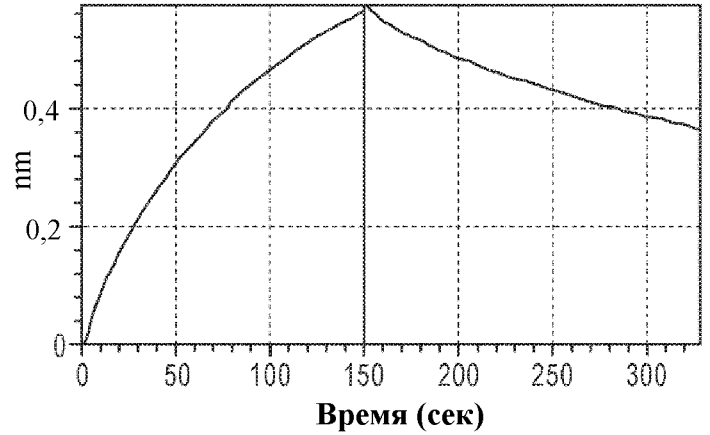
Фиг. 12N

ID образца: SMP2-10; информация от датчика: BCMA яванского макака



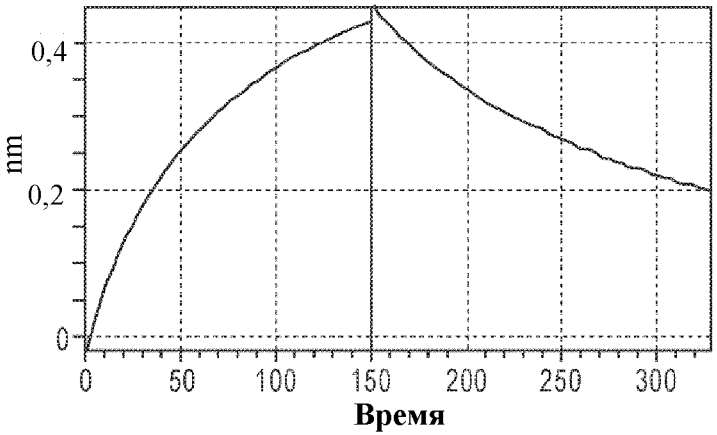
Фиг. 12O

ID образца: SMP2-C10; информация от датчика: BCMA яванского макака



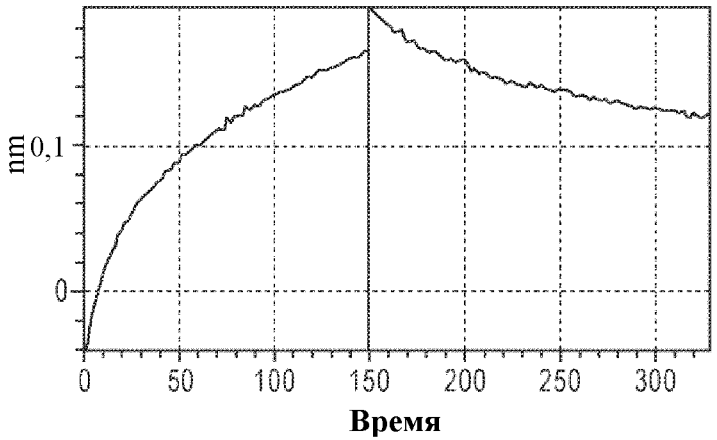
Фиг. 12P

ID образца: SMP2-D10; информация от датчика: BCMA яванского макака



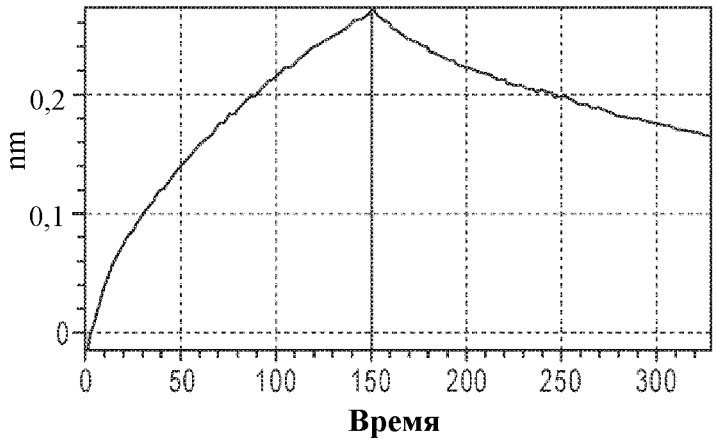
Фиг. 12Q

ID образца: SMP2-E10; информация от датчика: BCMA яванского макака

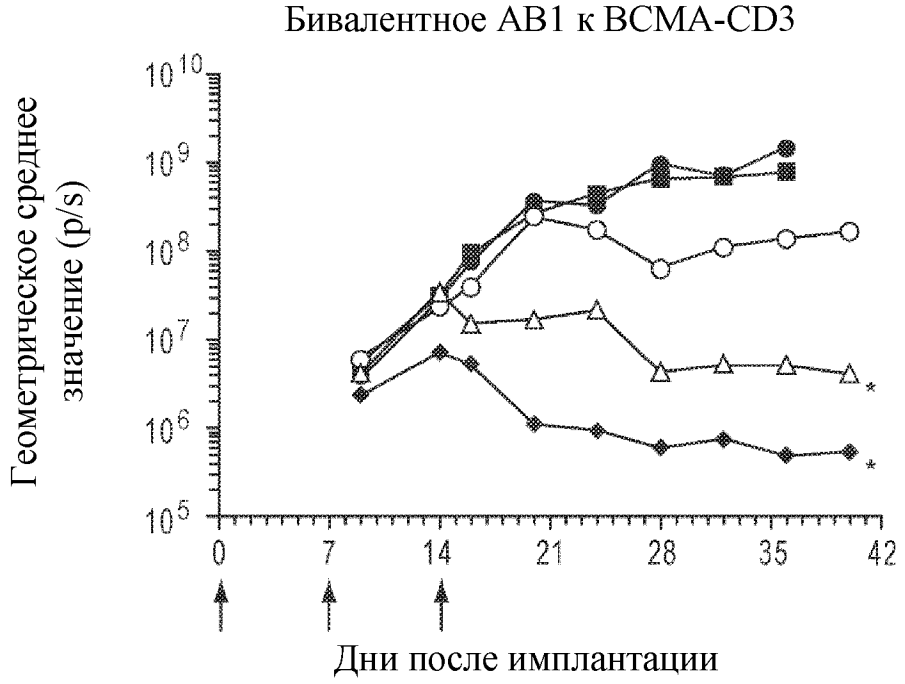


Фиг. 12R

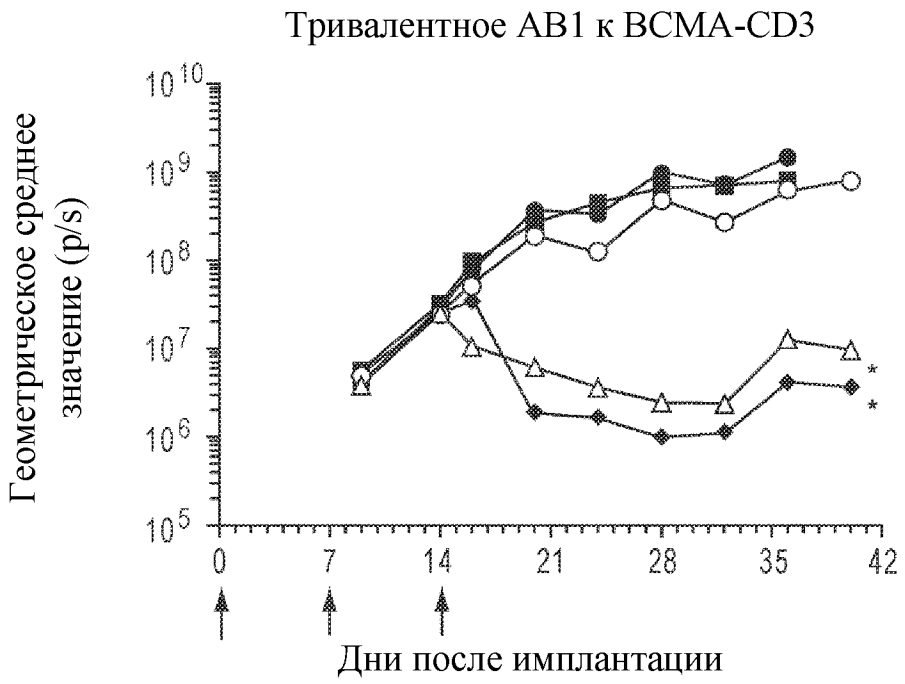
ID образца: SMP2-H3; информация от датчика: BCMA яванского макака



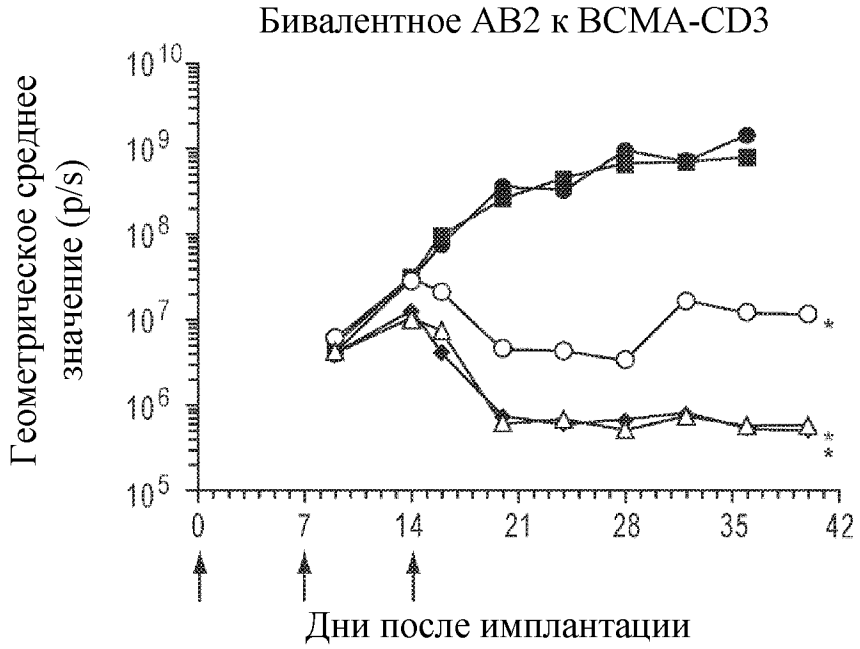
Фиг. 12S



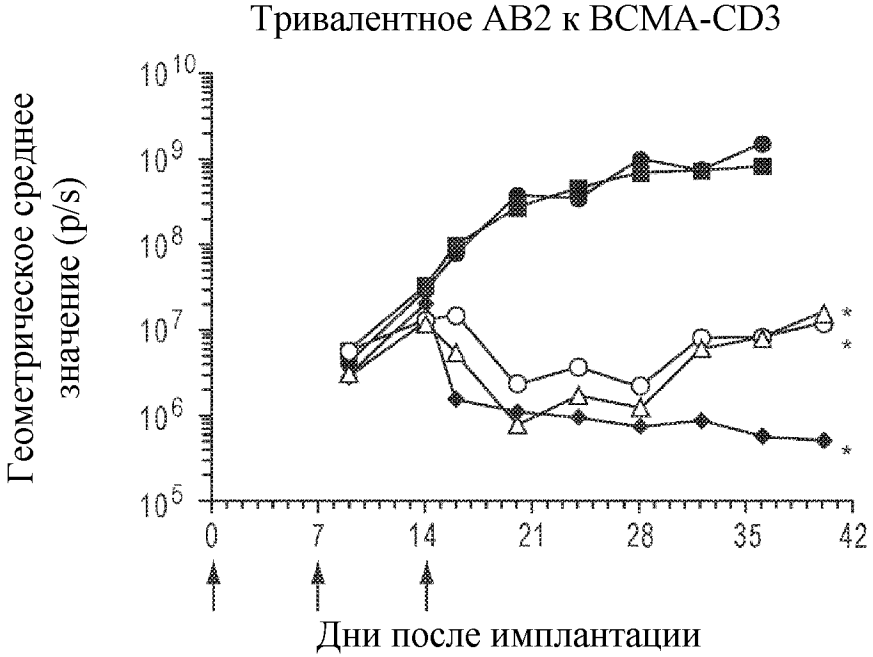
Фиг. 13A



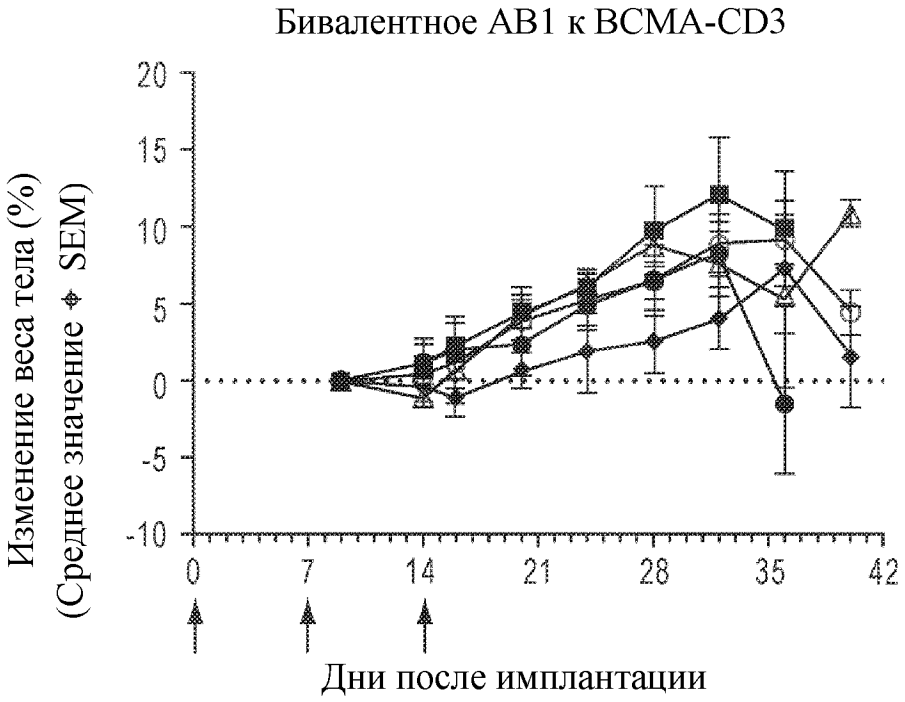
Фиг. 13B



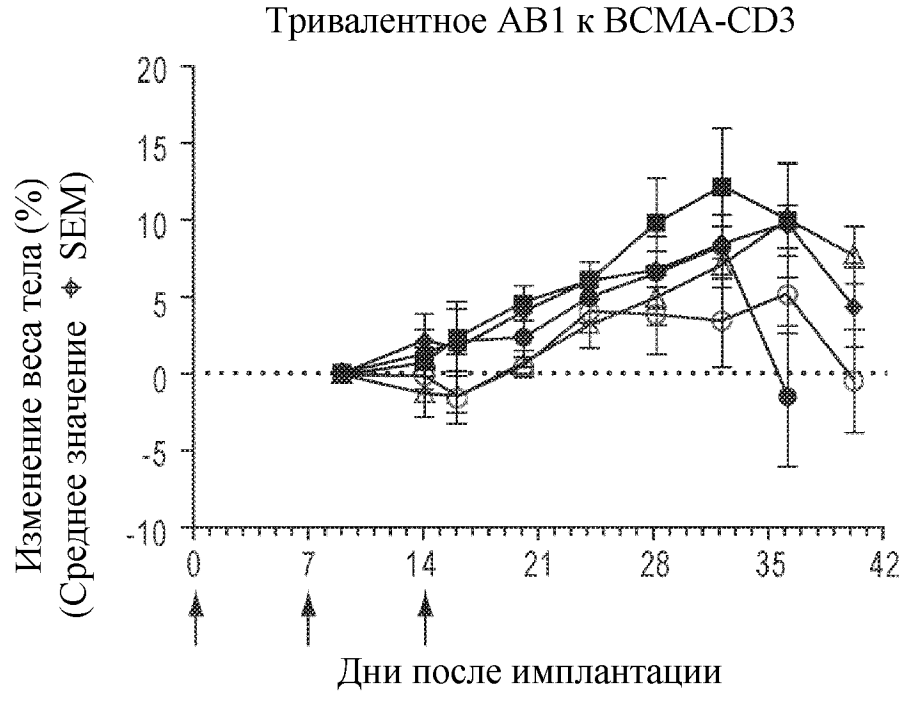
Фиг. 13C



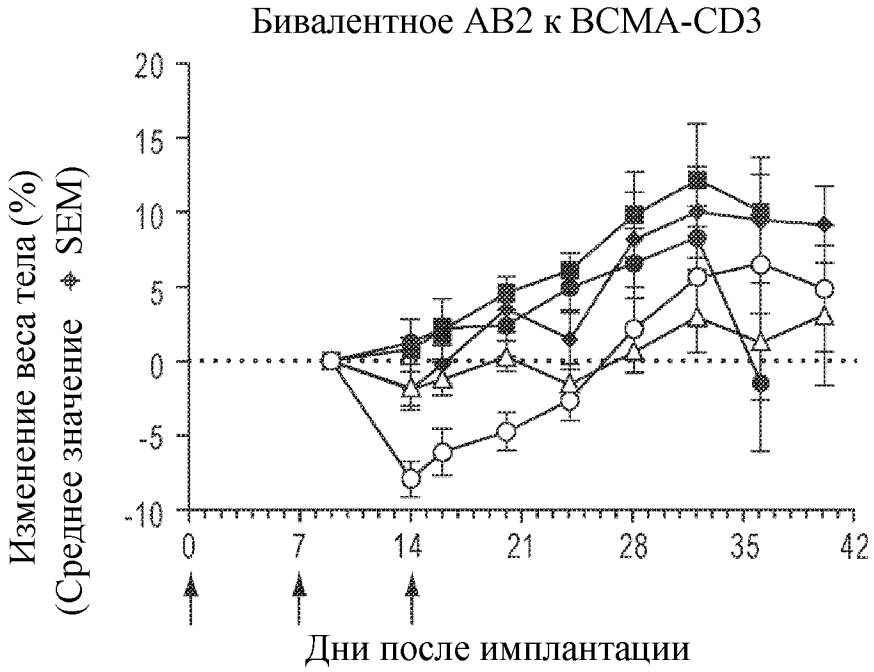
Фиг. 13D



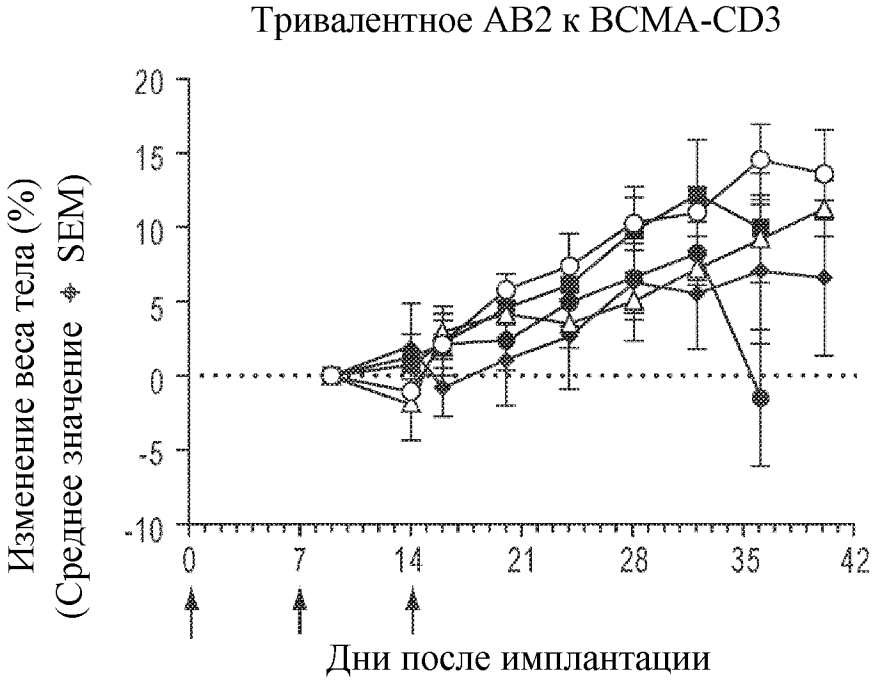
Фиг. 14A



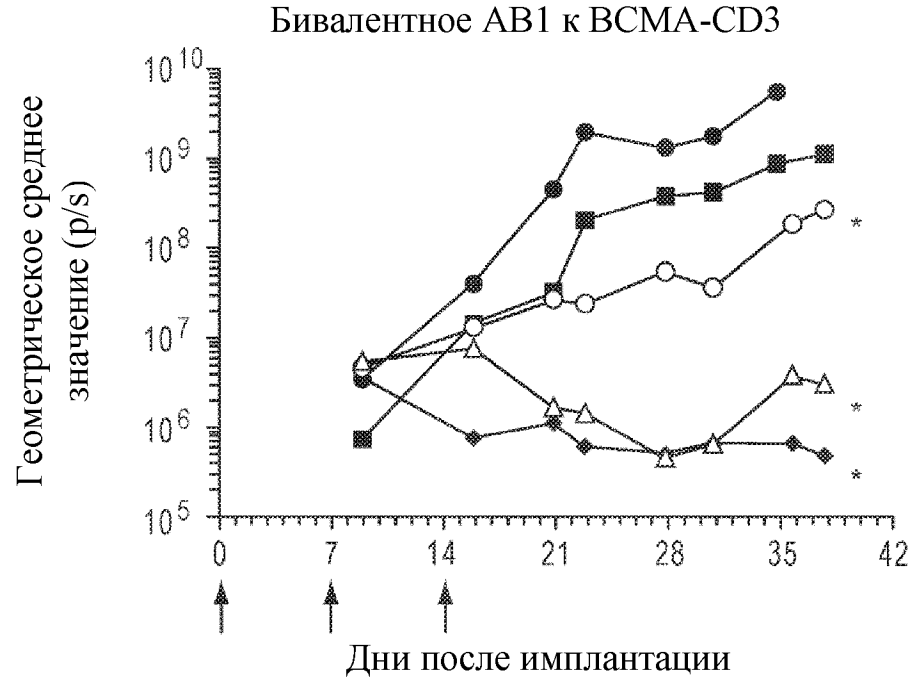
Фиг. 14B



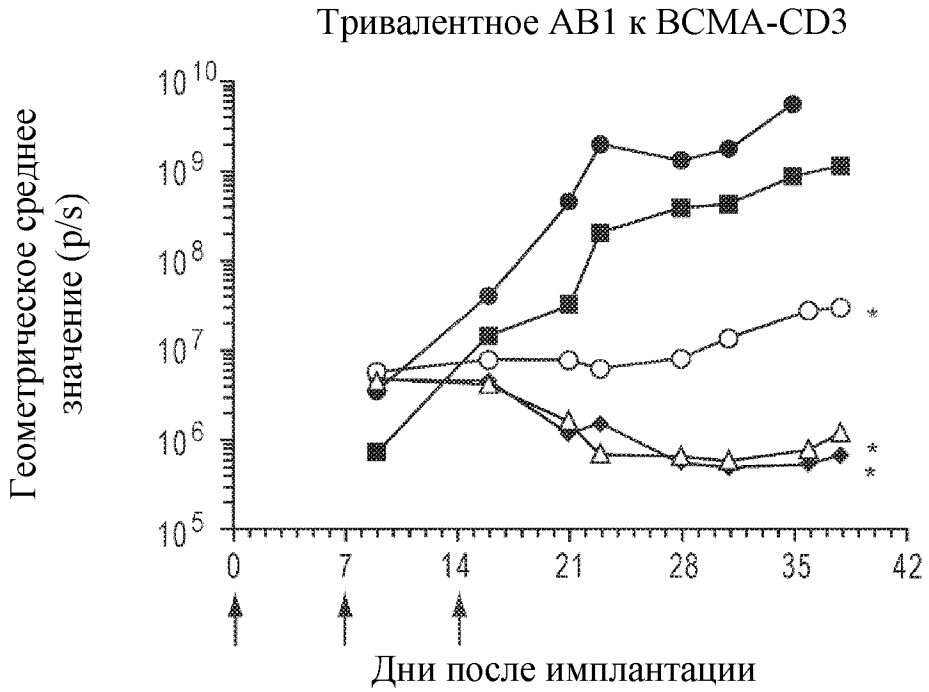
Фиг. 14C



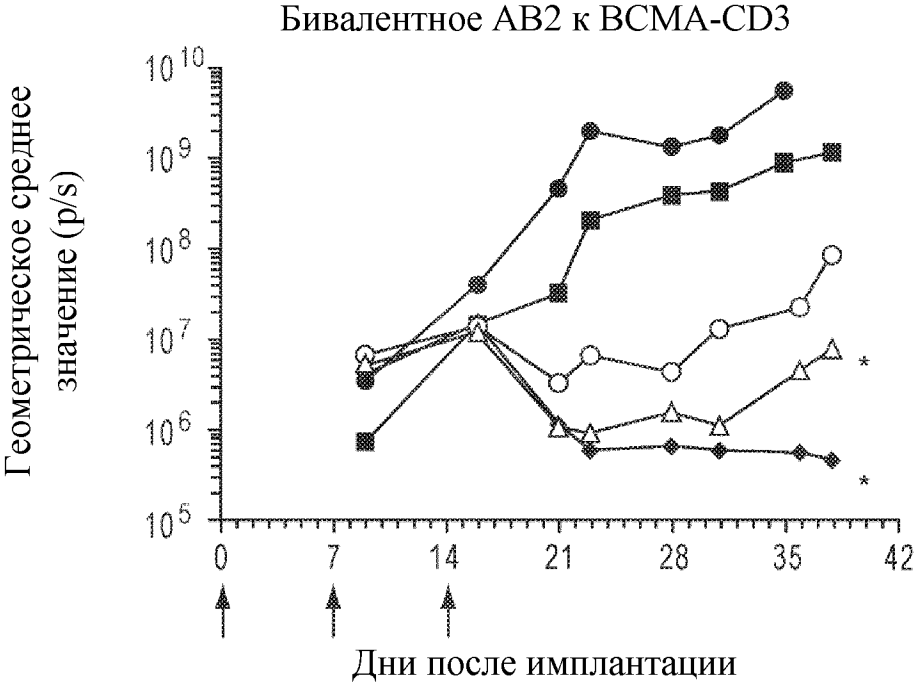
Фиг. 14D



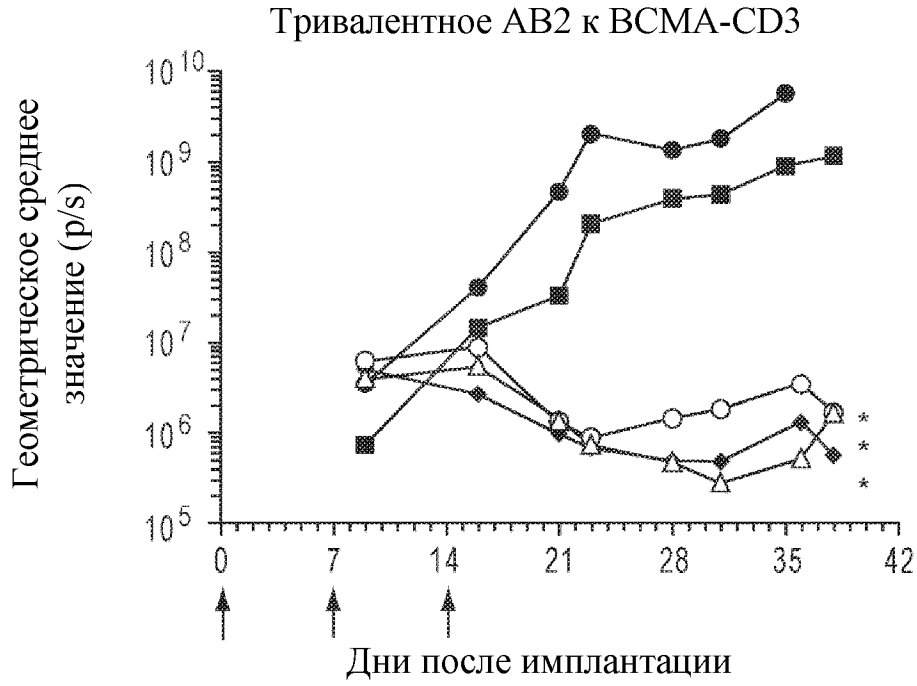
Фиг. 15A



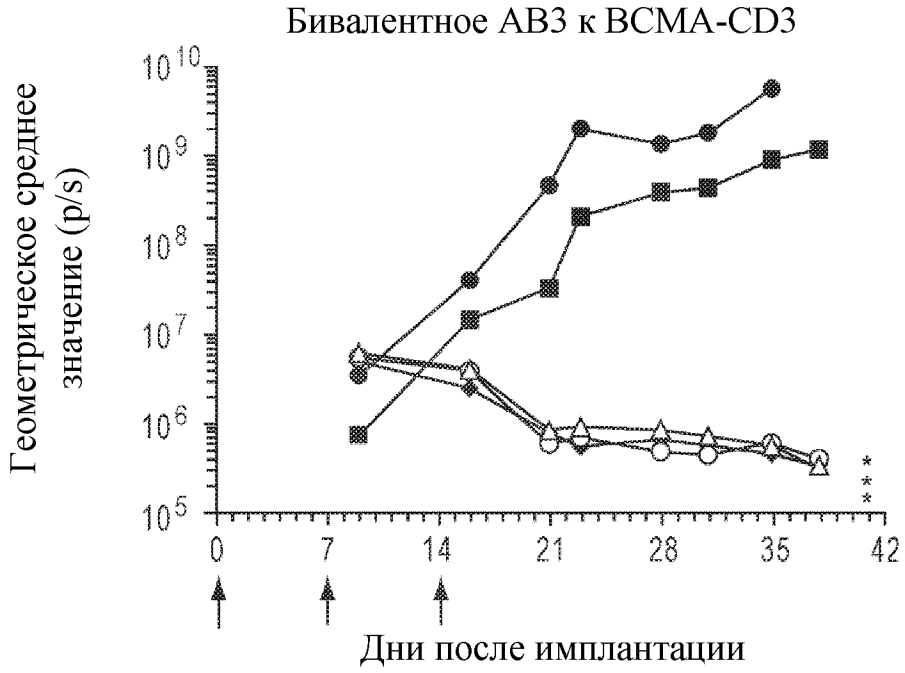
Фиг. 15B



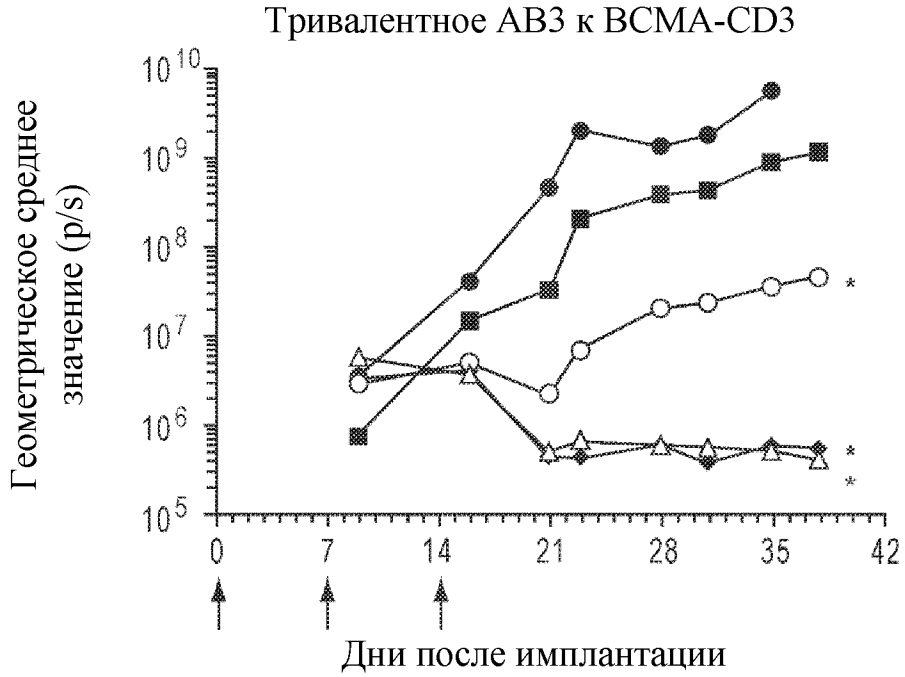
Фиг. 15C



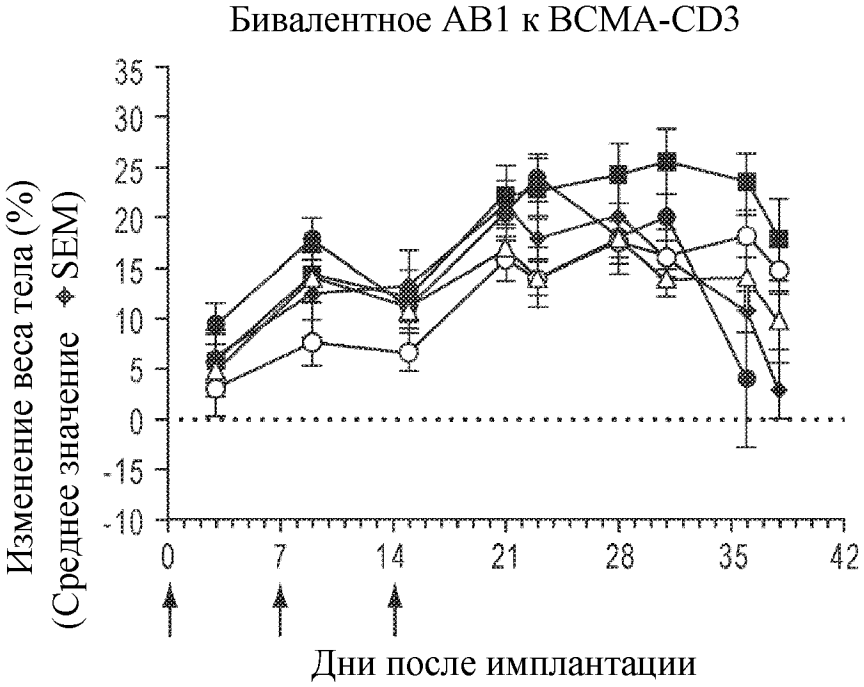
Фиг. 15D



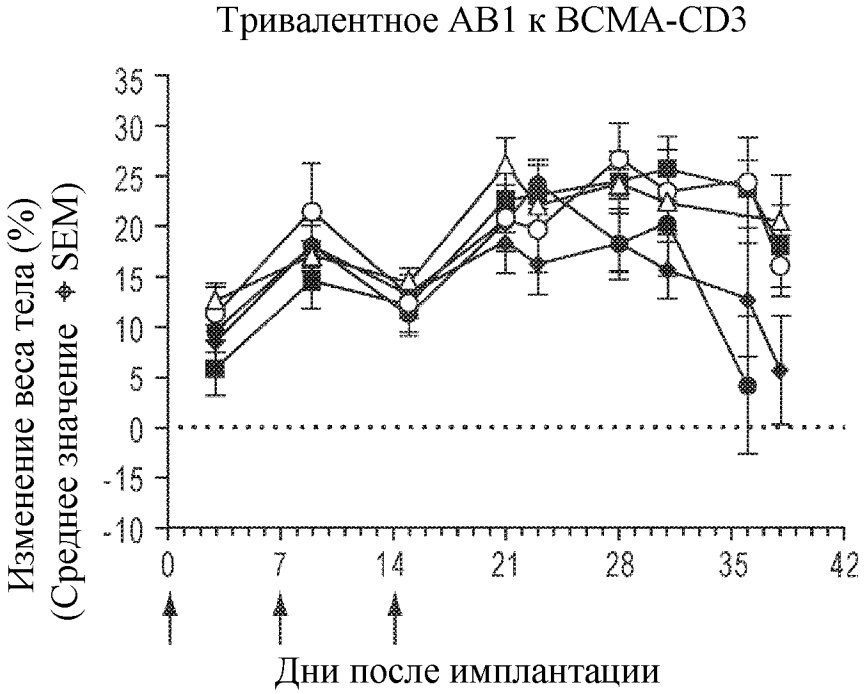
Фиг. 15E



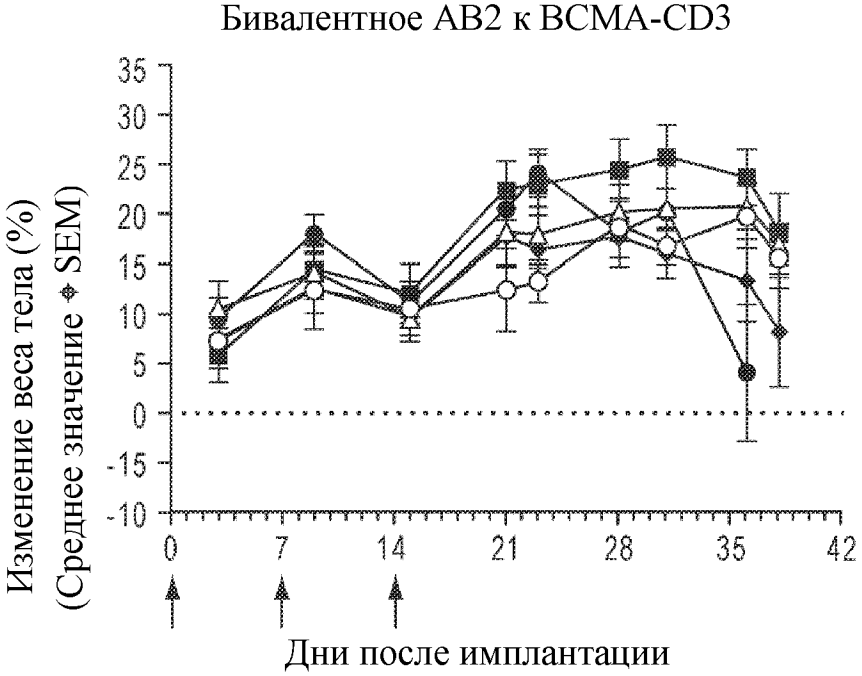
Фиг. 15F



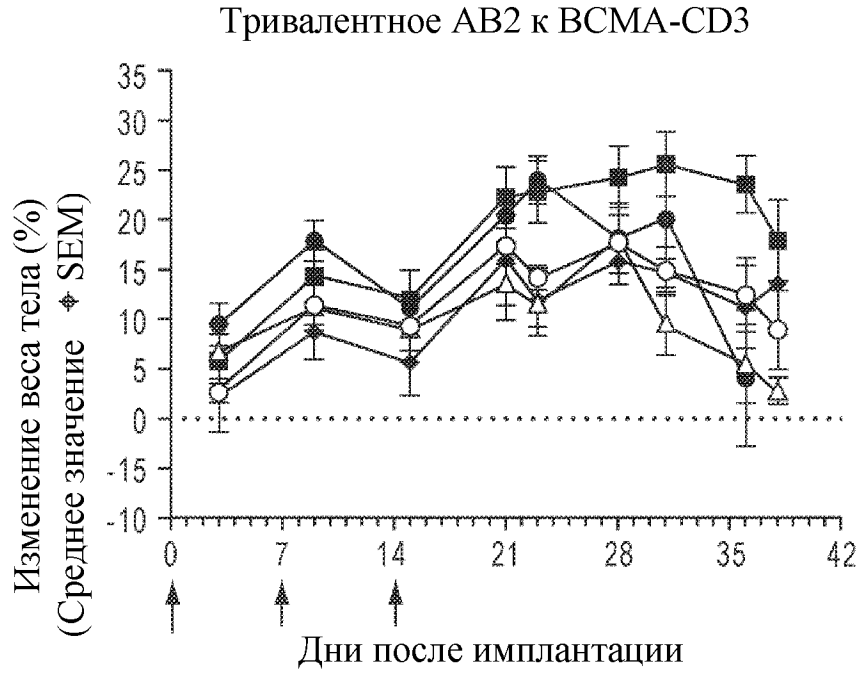
Фиг .16A



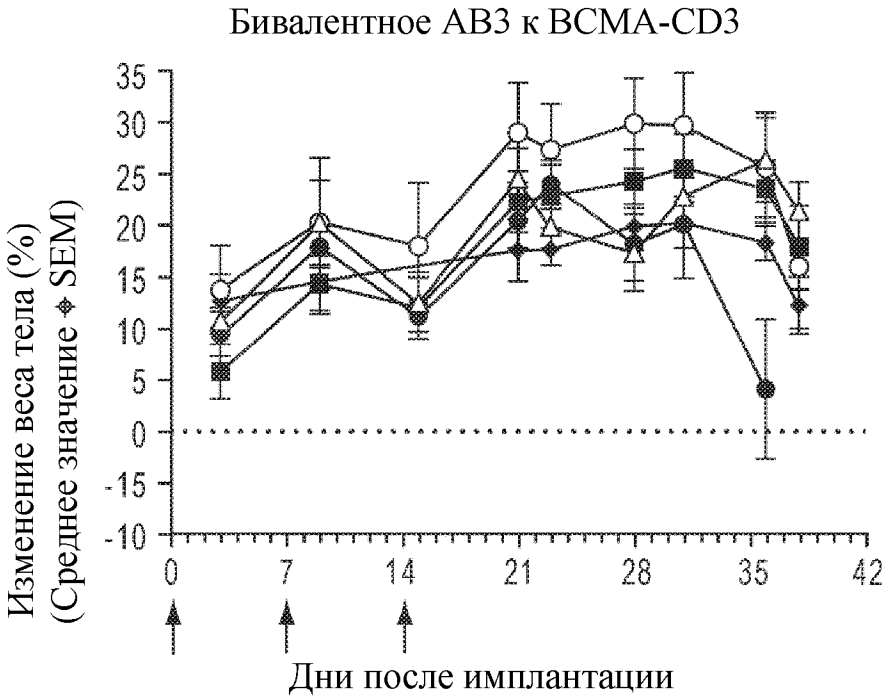
Фиг. 16B



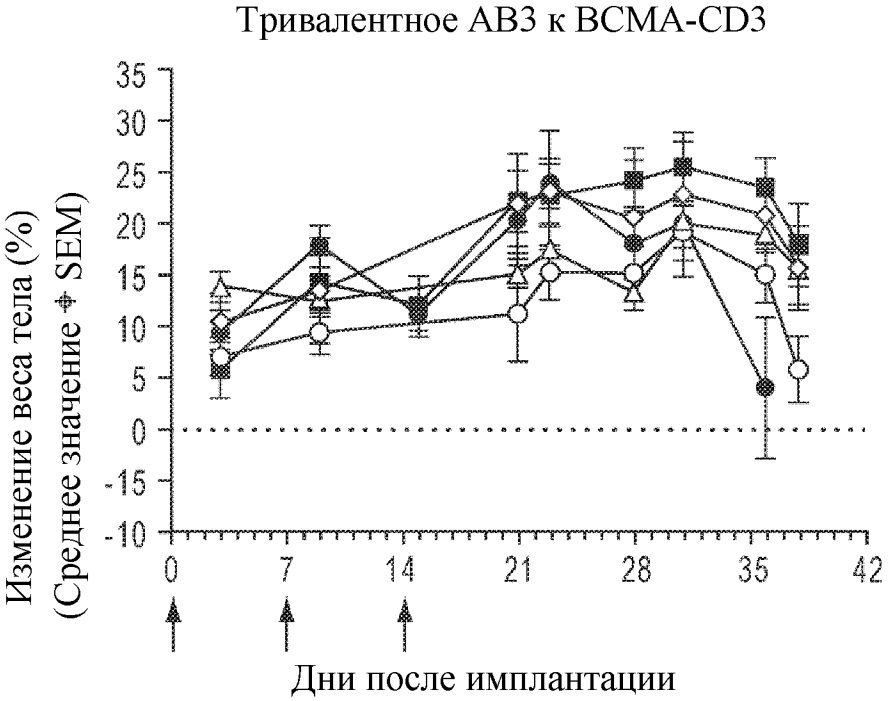
Фиг. 16C



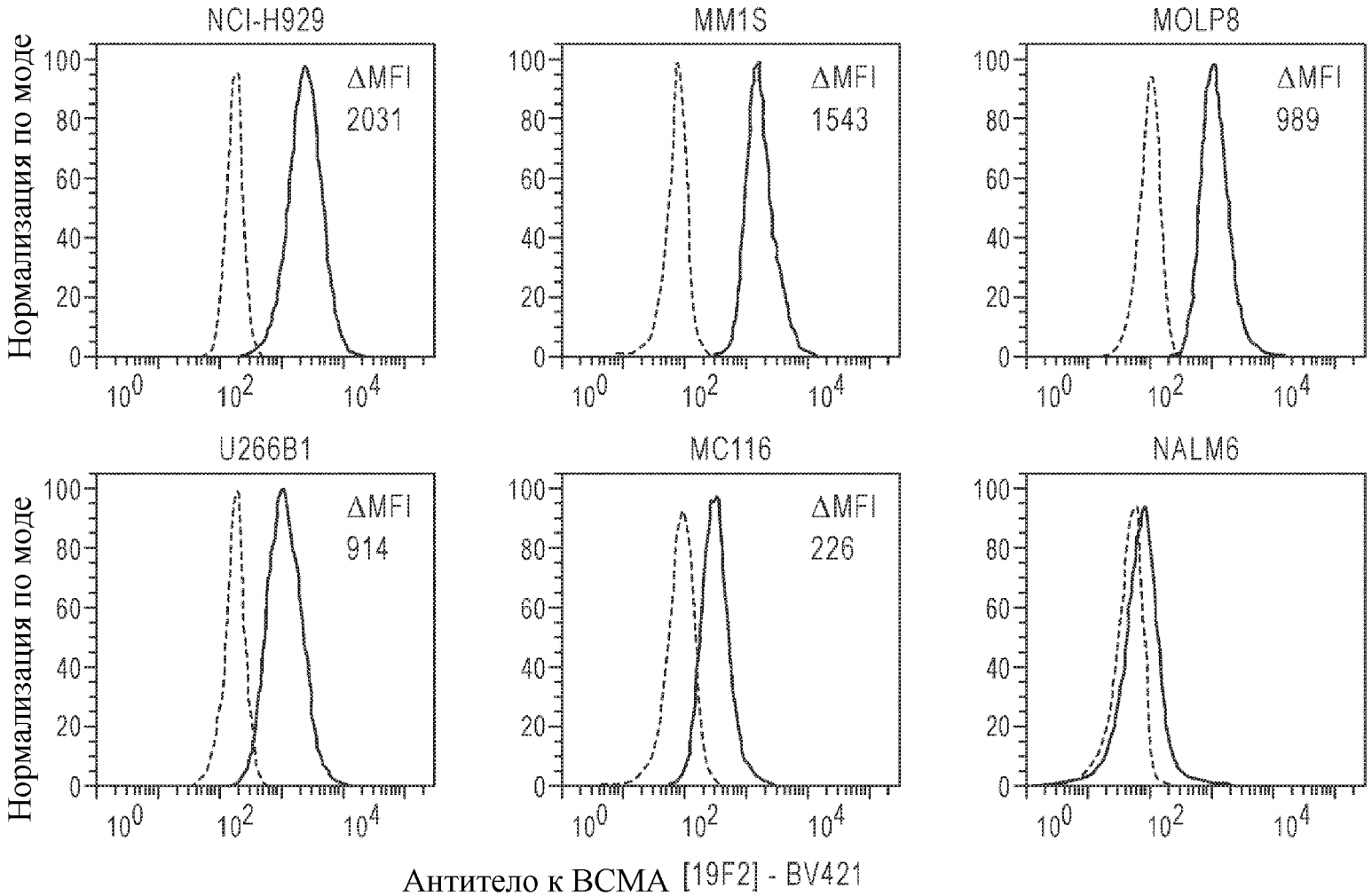
Фиг. 16D



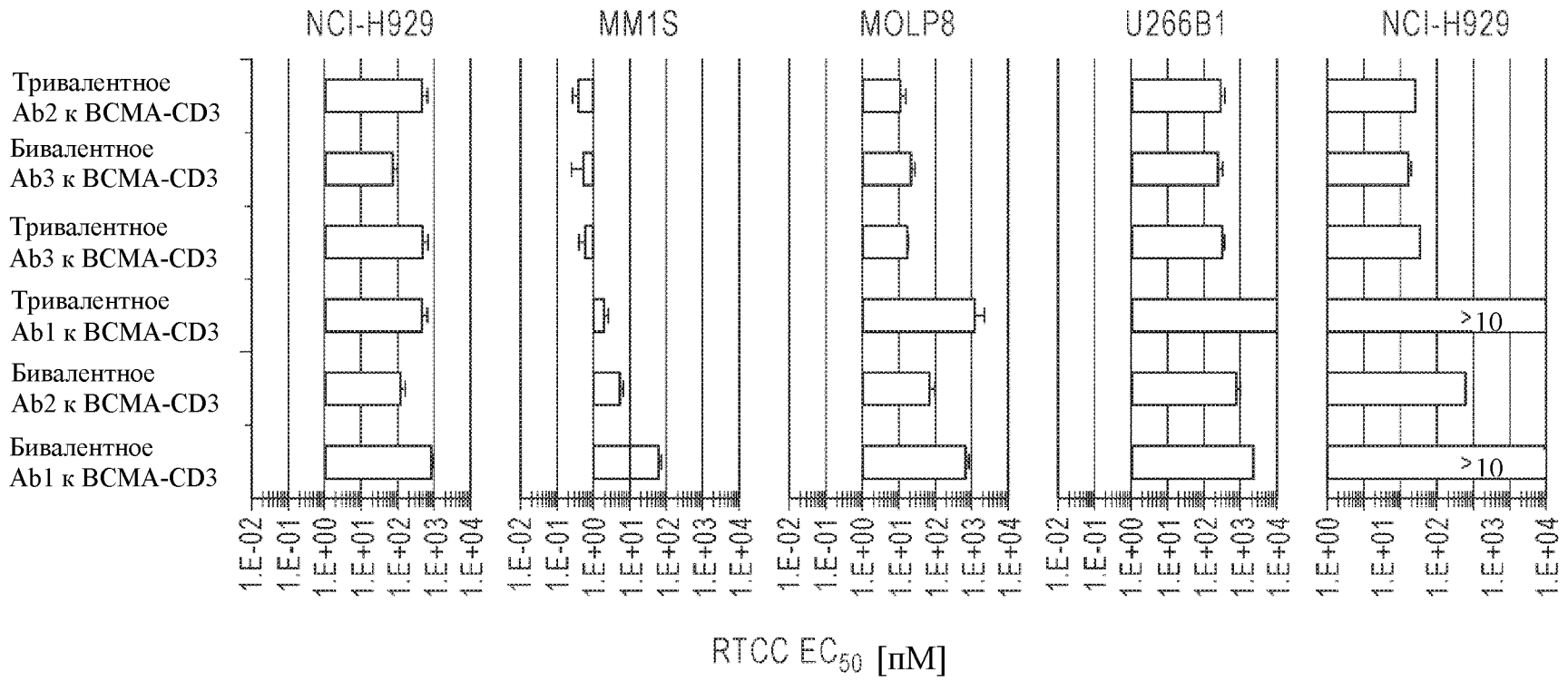
Фиг. 16E



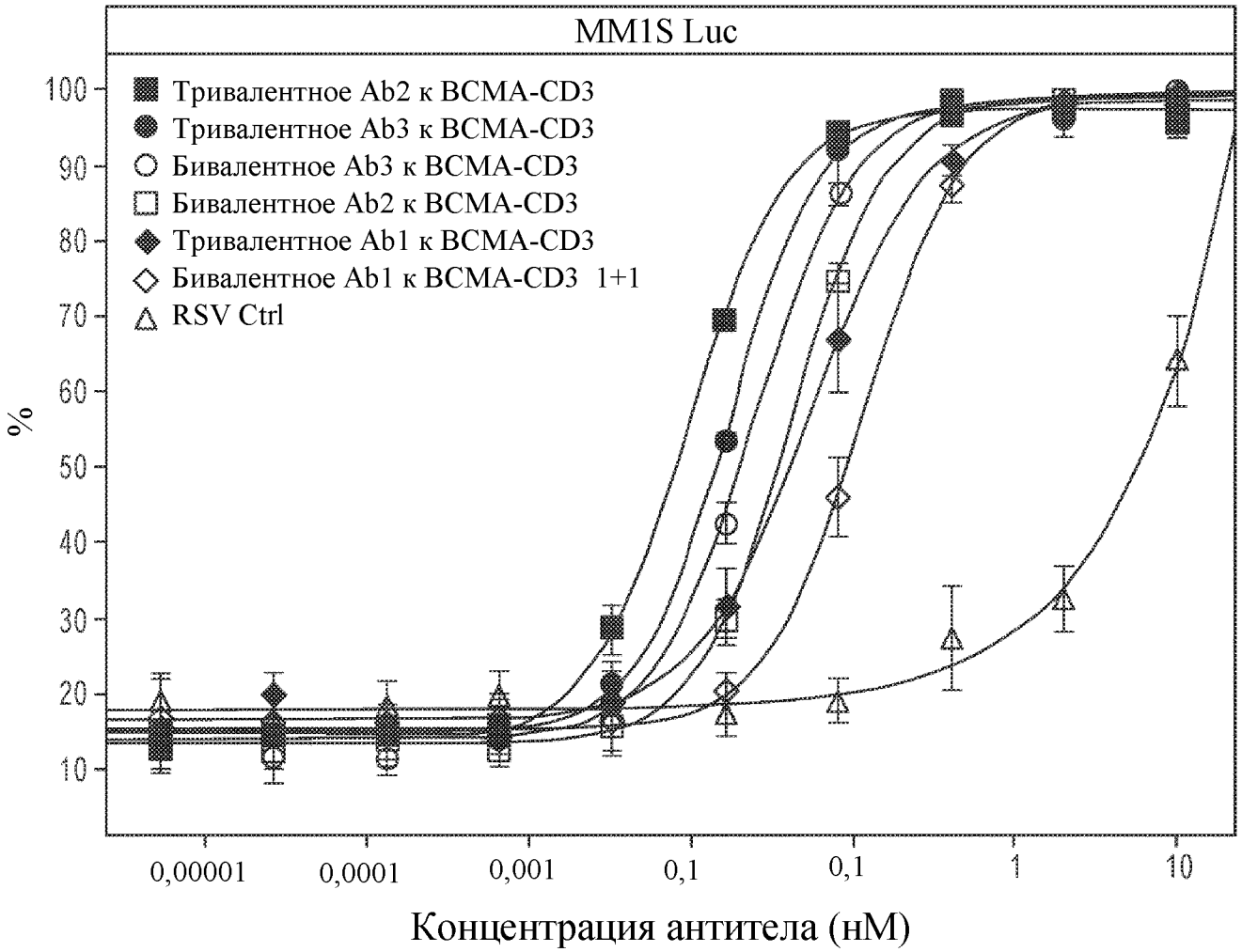
Фиг. 16F


NCI-H929
MM1S
MOLP8
U266B1
MC116
NALM6
ΔMFI
2031
1543
989
914
226
Нормализация по моде
Нормализация по моде
Антитело к BCMA [19F2] - BV421

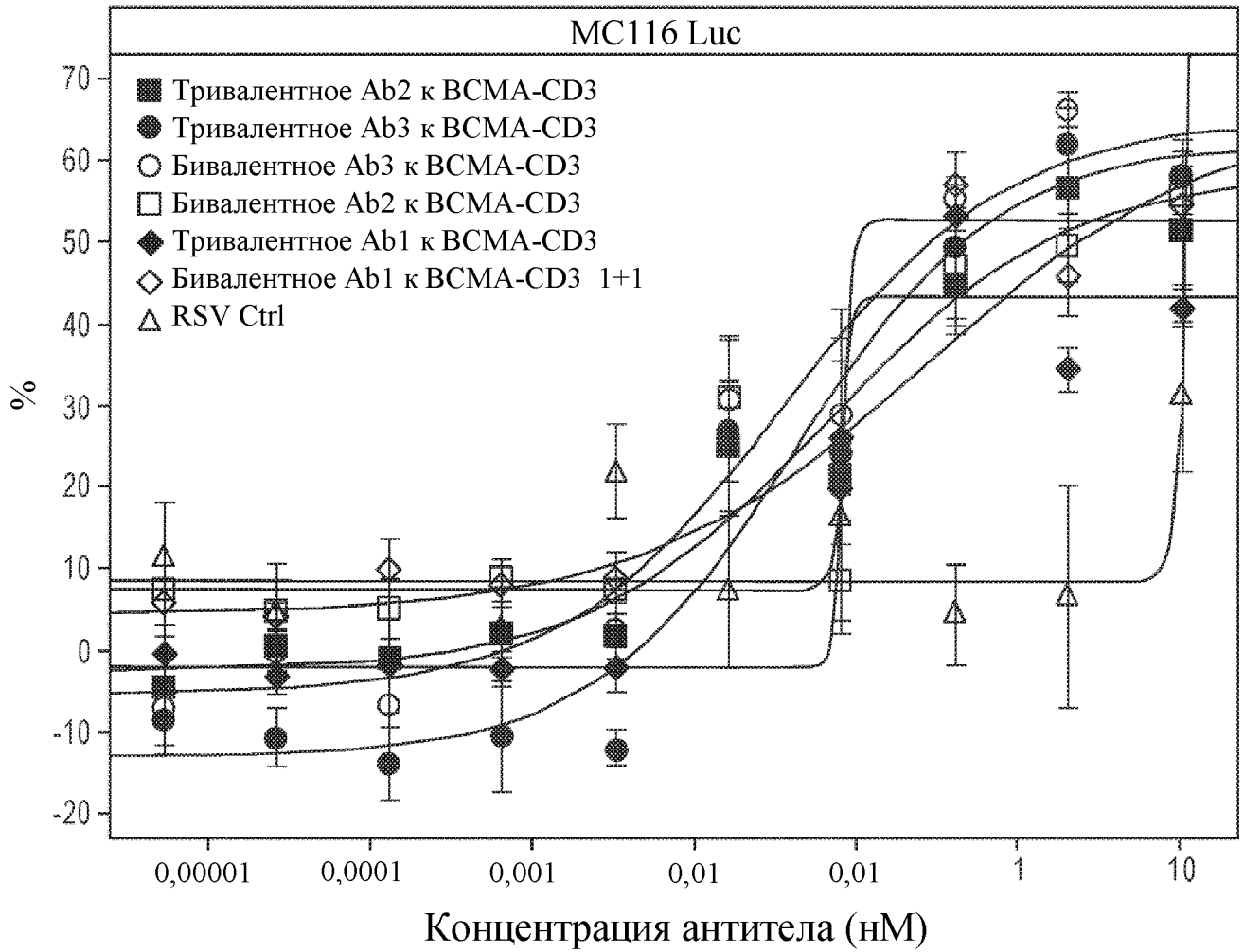
Фиг. 17


NCI-H929
MM1S
MOLP8
U266B1
NCI-H929
Тривалентное Ab2 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab3 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab1 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab2 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab1 к BCMA-CD3
>10
>10
1.E-02
1.E-01
1.E+00
1.E+01
1.E+02
1.E+03
1.E+04
RTCC EC50 [пМ]

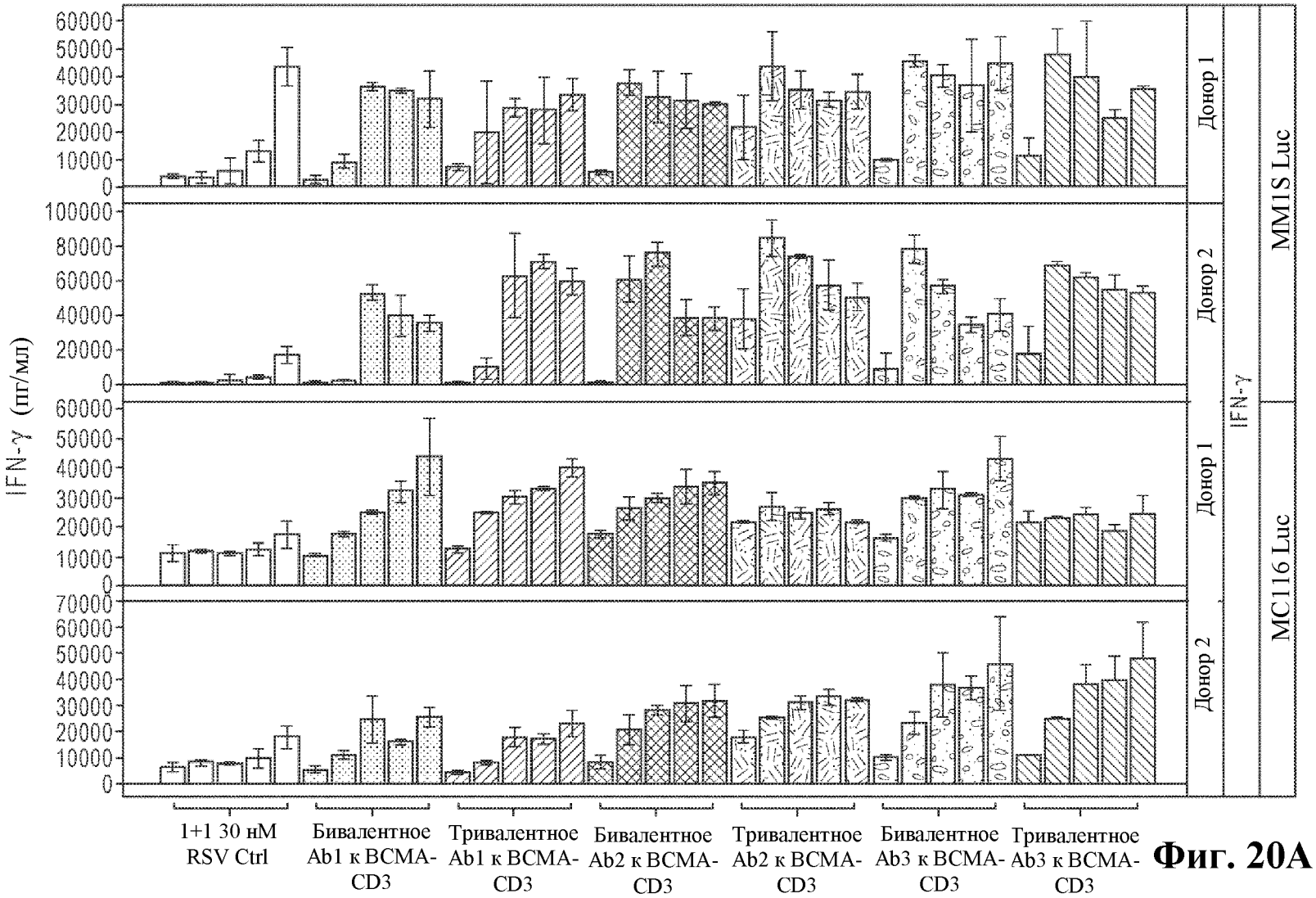
Фиг. 18


MM1S Luc
Тривалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab1 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab1 к BCMA-CD3 1+1
RSV Ctrl
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0,00001
0,0001
0,001
0,1
0,1
1
10
Концентрация антитела (нМ)

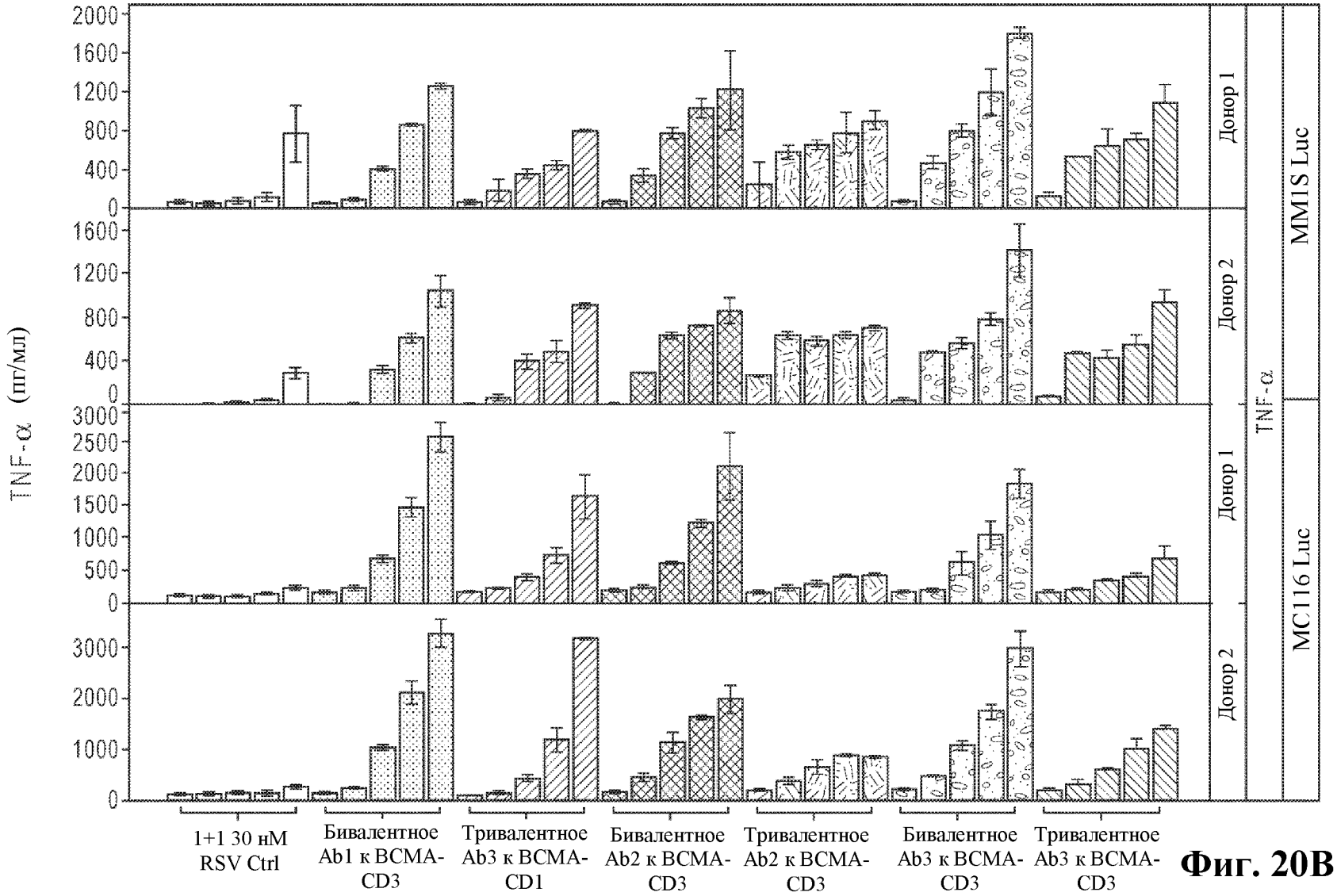
Фиг. 19A


MC116 Luc
Тривалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab1 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab1 к BCMA-CD3 1+1
RSV Ctrl
%
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0,00001
0,0001
0,001
0,01
0,01
1
10
Концентрация антитела (нМ)

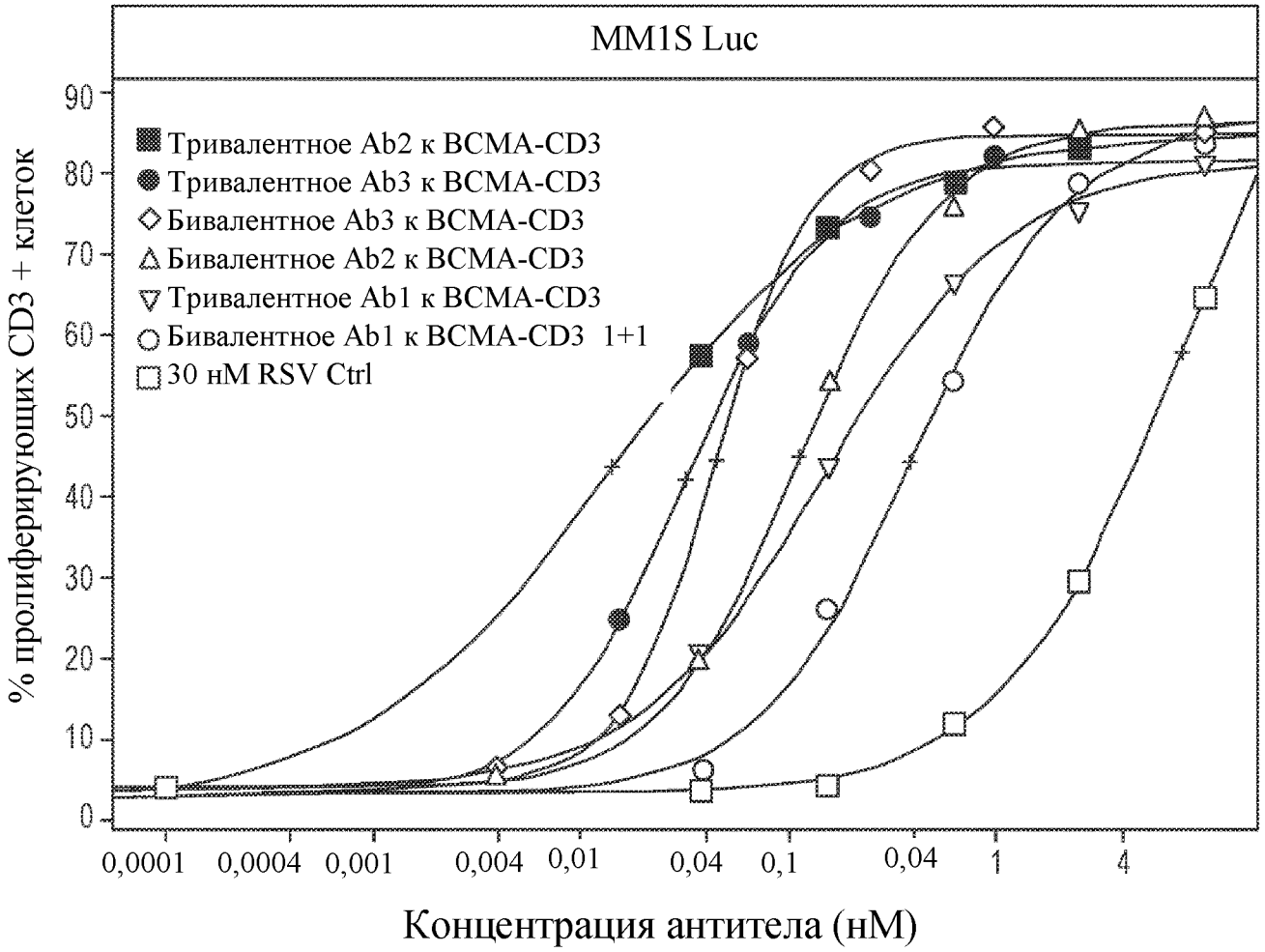
Фиг. 19B


IFN-γ (пг/мл)
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
100000
80000
60000
40000
20000
0
70000
Донор 1
Донор 2
IFN-γ
MM1S Luc
MC116 Luc
1+1 30 нМ RSV Ctrl
Бивалентное Ab1 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab1 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab2 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab3 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD3

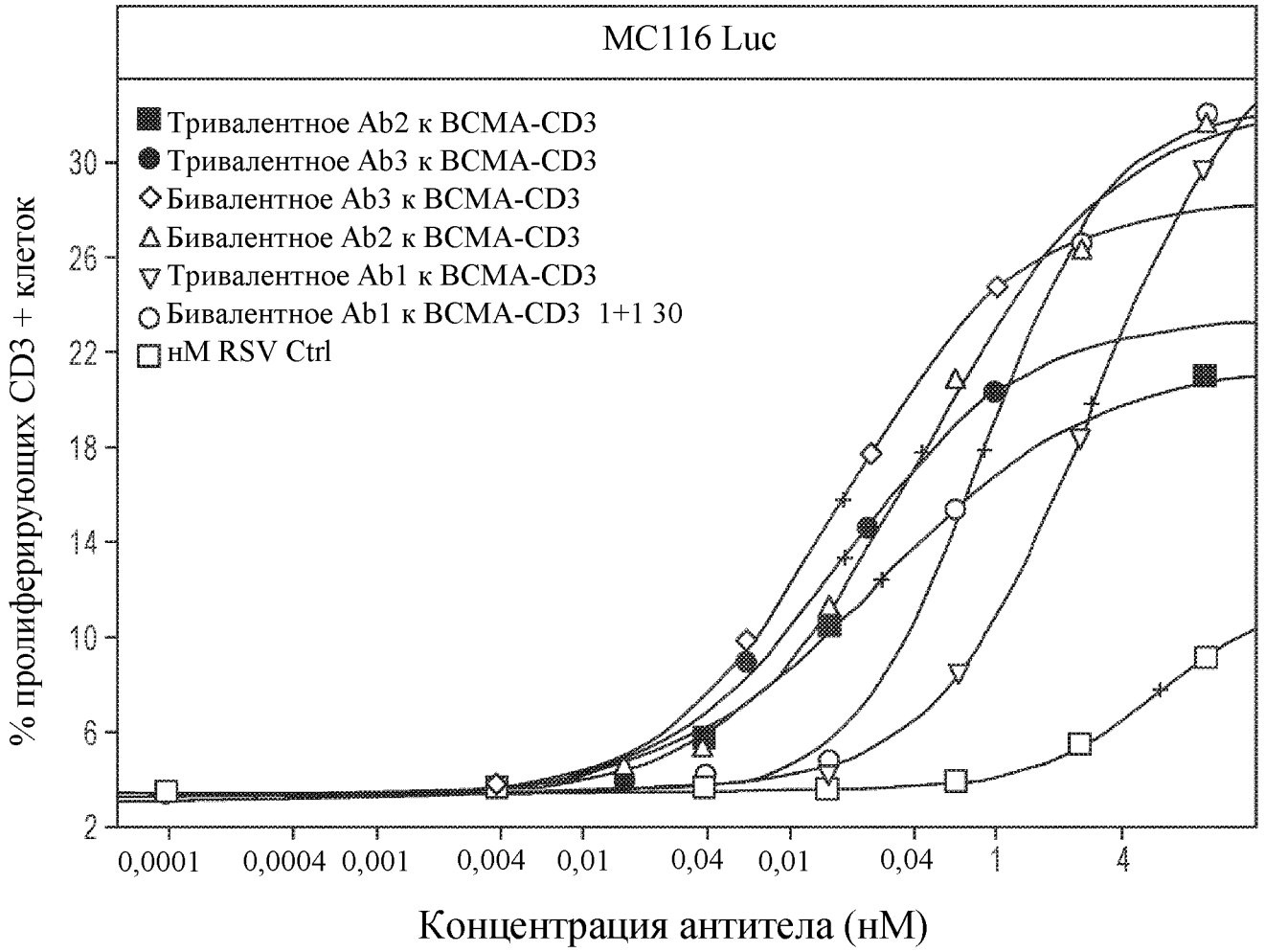
Фиг. 20A


TNF-α (пг/мл)
2000
1600
1200
800
400
0
1600
1200
800
400
0
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
3000
2000
1000
0
Донор 1
Донор 2
Донор 1
Донор 2
TNF-α
MM1S Luc
MC116 Luc
1+1 30 нМ RSV Ctrl
Бивалентное Ab1 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD1
Бивалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab2 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab3 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD3

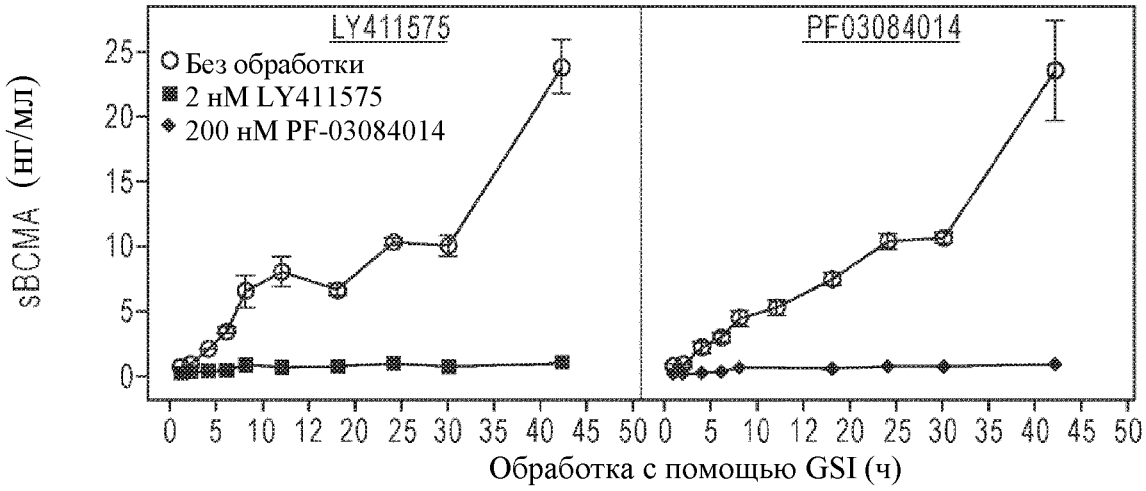
Фиг. 20B


MM1S Luc
% пролиферирующих CD3 + клеток
Концентрация антитела (нМ)
Тривалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab1 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab1 к BCMA-CD3 1+1
30 нМ RSV Ctrl
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0,0001
0,0004
0,001
0,004
0,01
0,04
0,1
0,04
1
4

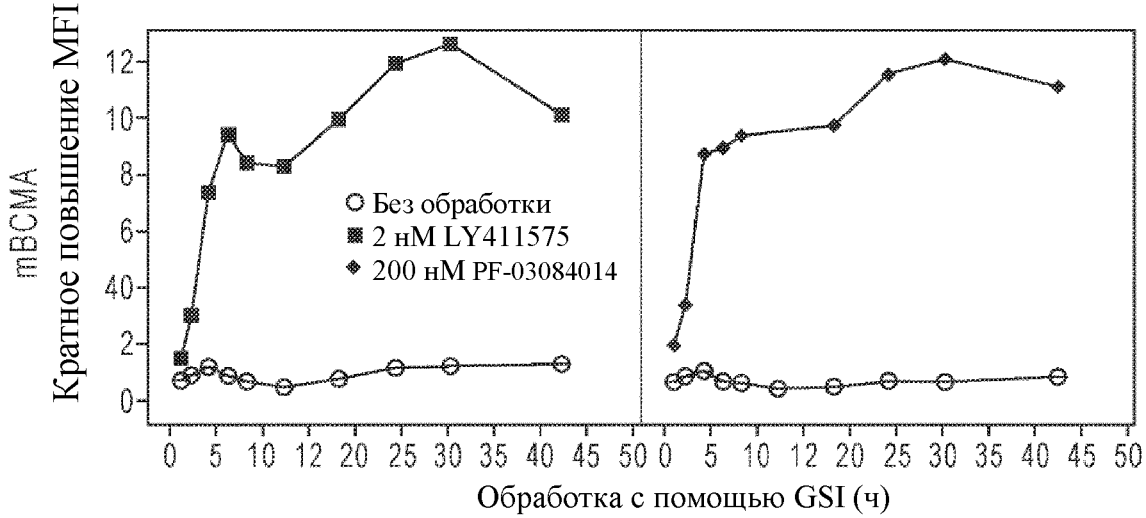
Фиг. 21A


MC116 Luc
Тривалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab3 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab2 к BCMA-CD3
Тривалентное Ab1 к BCMA-CD3
Бивалентное Ab1 к BCMA-CD3 1+1 30
нМ RSV Ctrl
% пролиферирующих CD3 + клеток
2
6
10
14
18
22
26
30
0,0001
0,0004
0,001
0,004
0,01
0,04
0,01
0,04
1
4
Концентрация антитела (нМ)

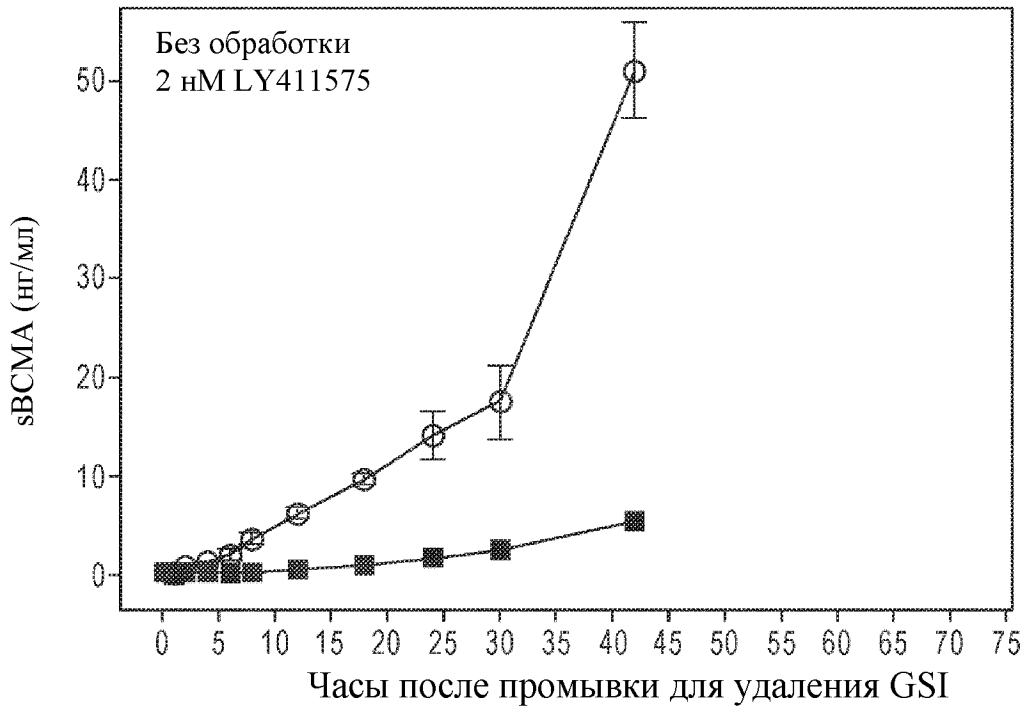
Фиг. 21B



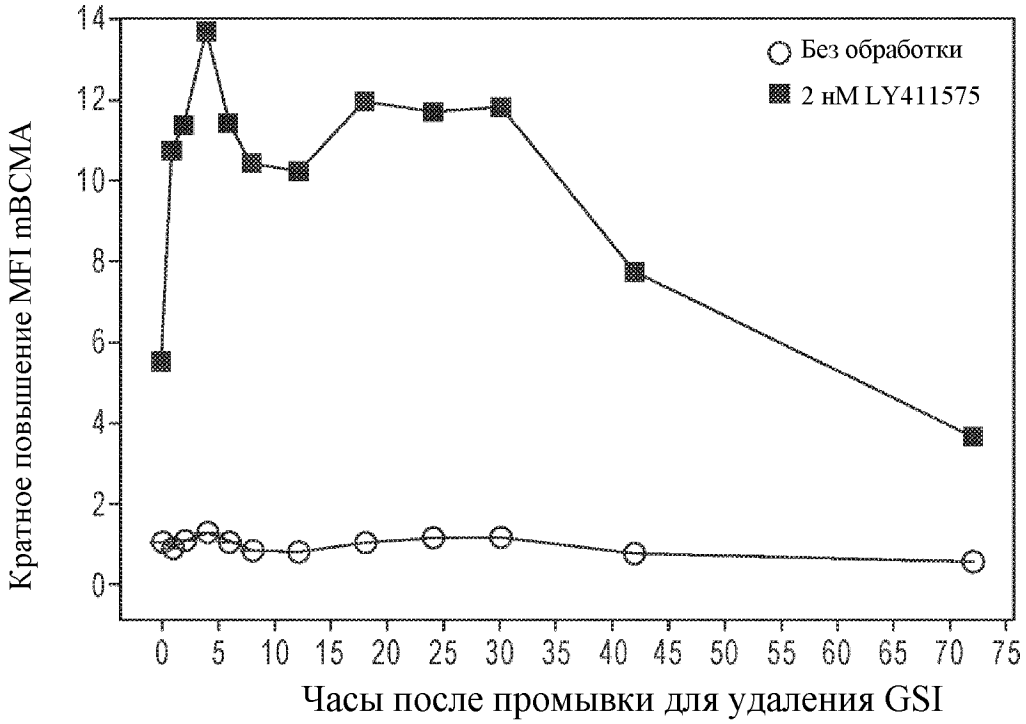
Фиг. 22A



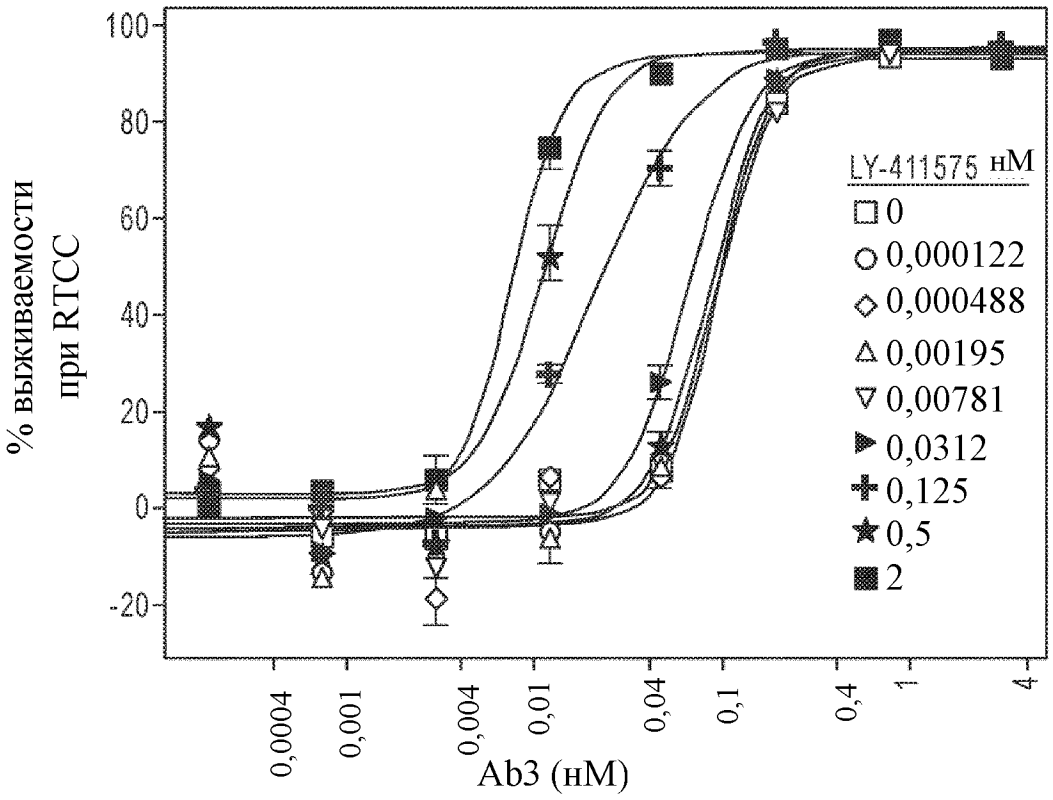
Фиг. 22B



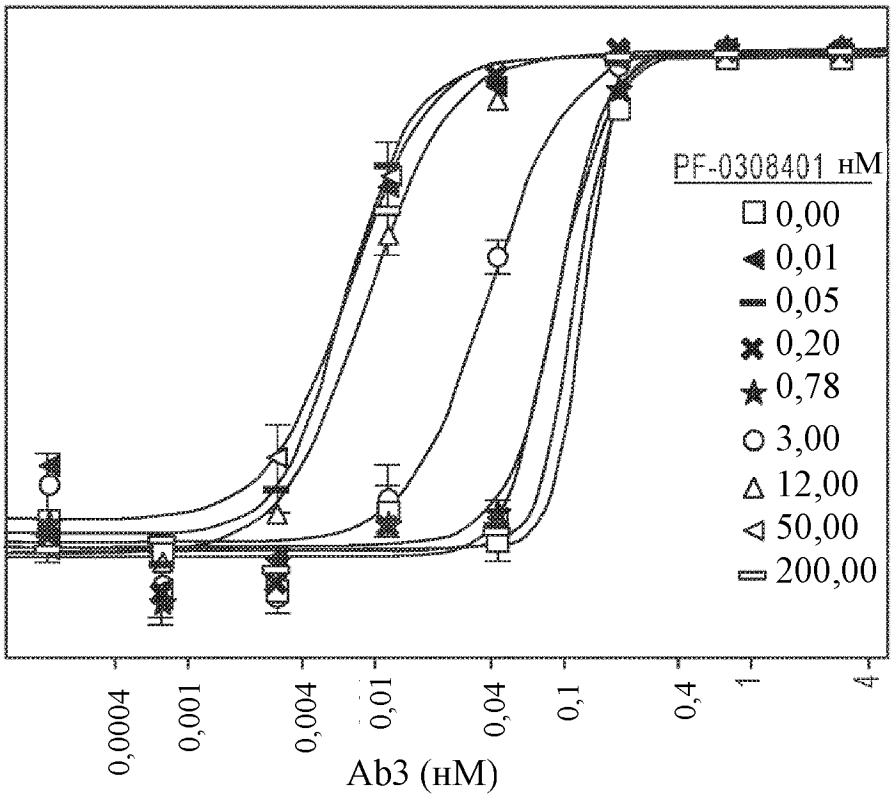
Фиг. 23A



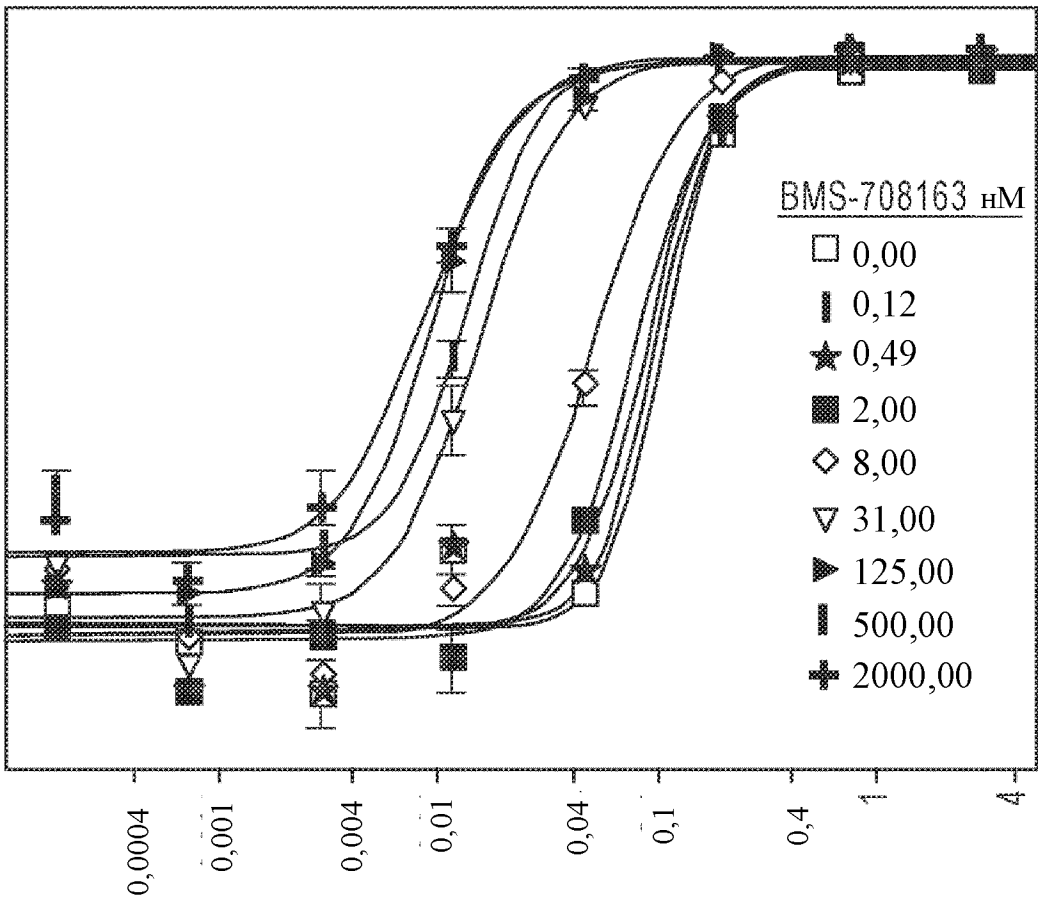
Фиг. 23B



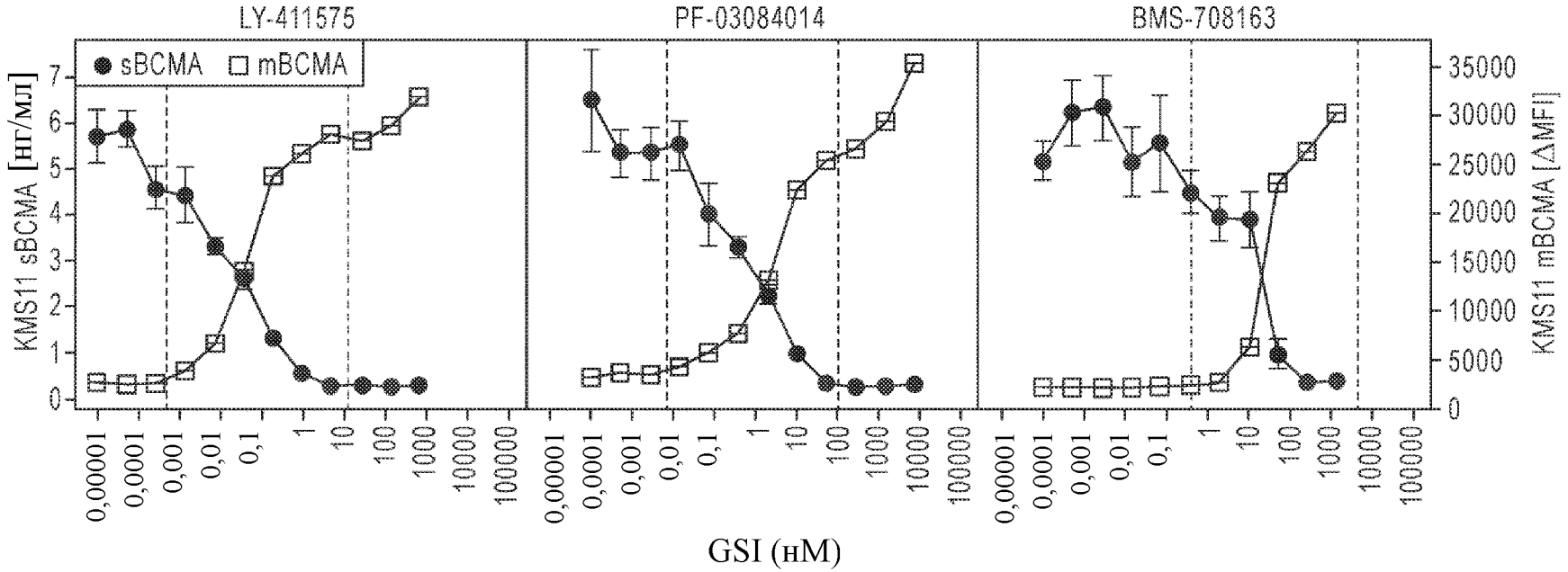
Фиг. 24A



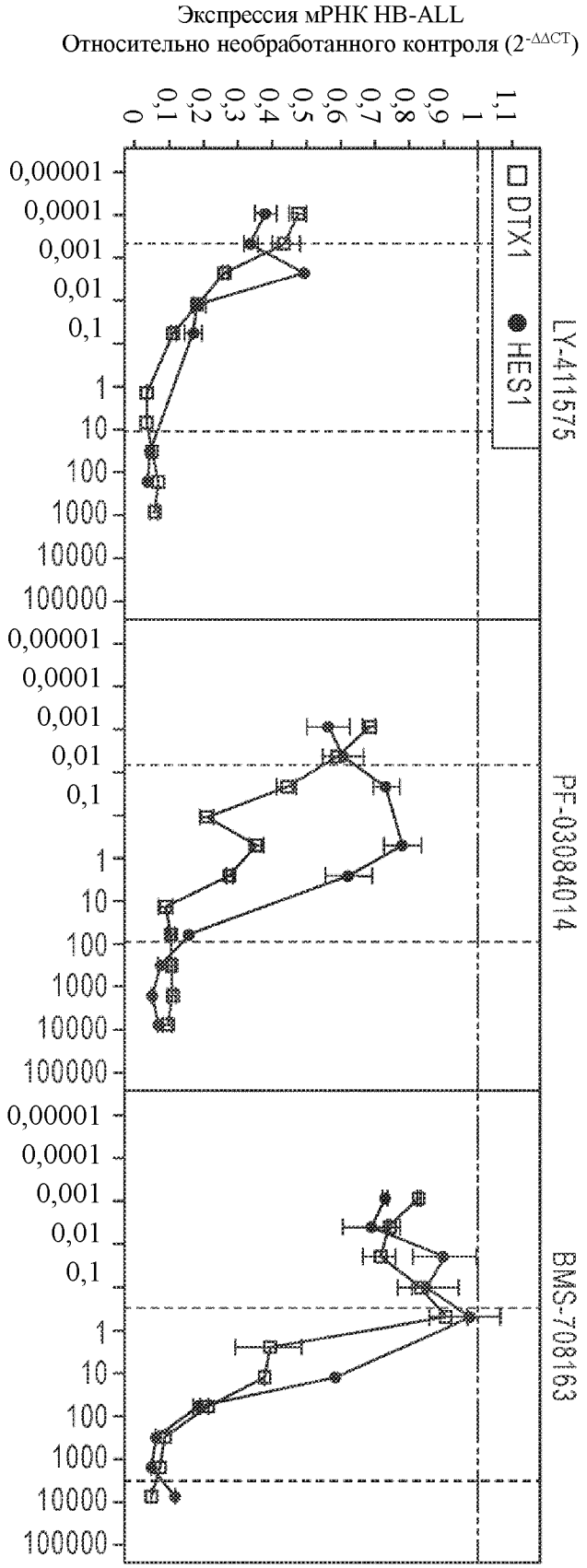
Фиг. 24B


BMS-708163 нМ
0,00
0,12
0,49
2,00
8,00
31,00
125,00
500,00
2000,00
0,0004
0,001
0,004
0,01
0,04
0,1
0,4
1
4
Ab3 (нМ)

Фиг. 24C


LY-411575
PF-03084014
BMS-708163
sBCMA
mBCMA
KMS11 sBCMA [нг/мл]
KMS11 mBCMA [ΔMFI]
GSI (нМ)
0,00001
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
0
1
2
3
4
5
6
7
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000

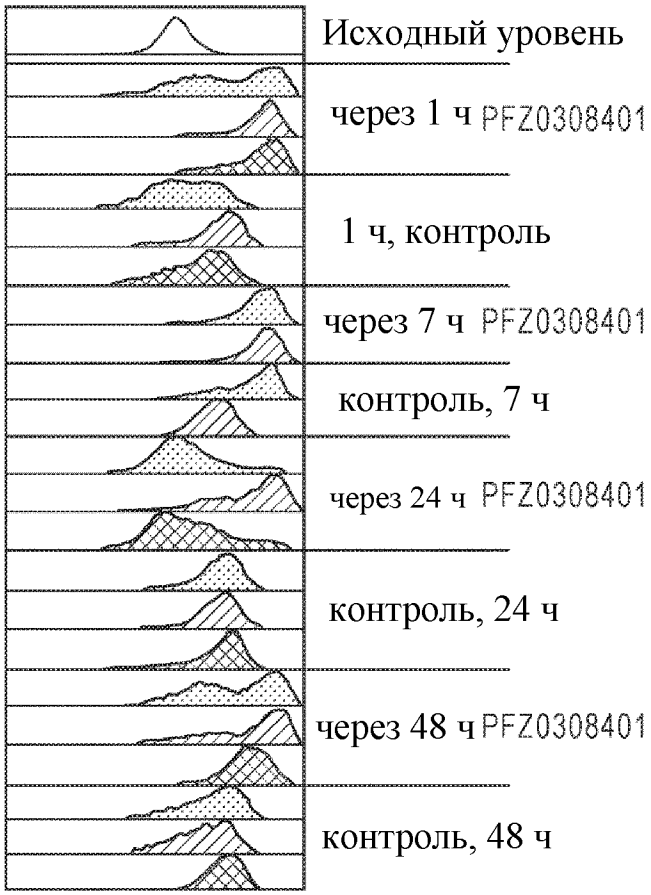
Фиг. 25A


Экспрессия мРНК HB-ALL
Относительно необработанного контроля (2-ΔΔCT)
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1
1,1
DTX1
HES1
LY-411575
PF-03084014
BMS-708163
GSI (нМ)
0,00001
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
100000

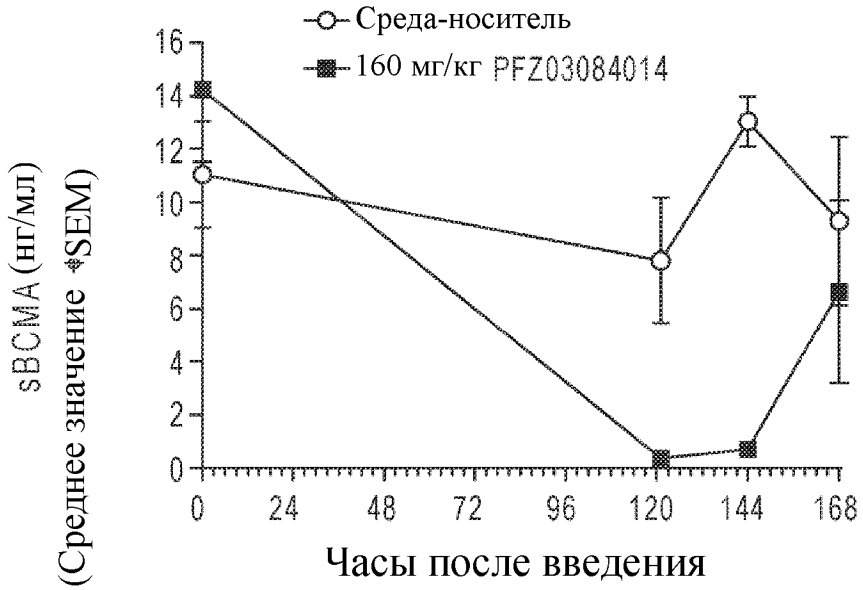
Фиг. 25B

LY-411575
PF-03084014
BMS-708163
AB3 EC50 нМ KMS11 RTCC
0,12
0,10
0,08
0,06
0,04
0,02
0,00
0,00001
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
10000
100000
GSI (нМ)

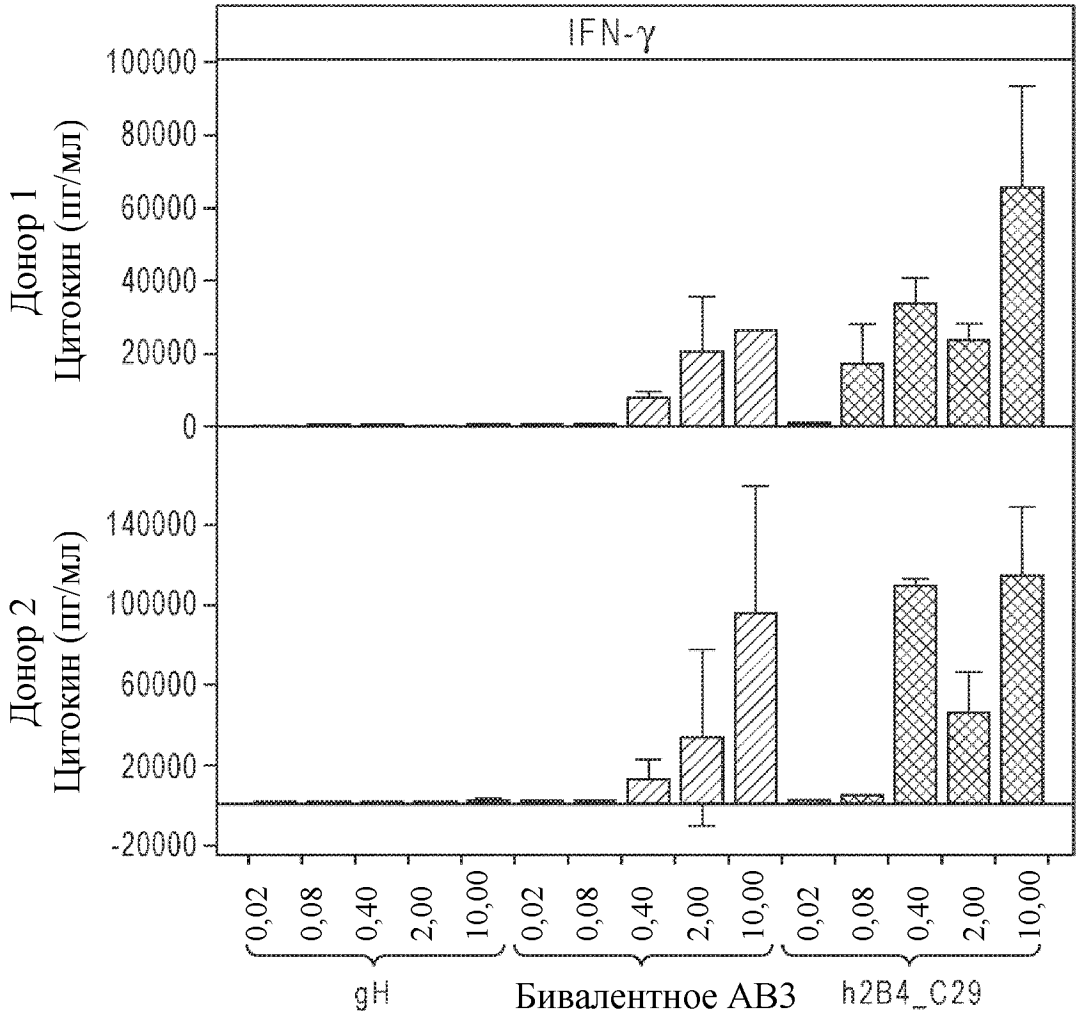
Фиг. 25C


Исходный уровень
через 1 ч PFZ0308401
1 ч, контроль
через 7 ч PFZ0308401
контроль, 7 ч
через 24 ч PFZ0308401
контроль, 24 ч
через 48 ч PFZ0308401
контроль, 48 ч

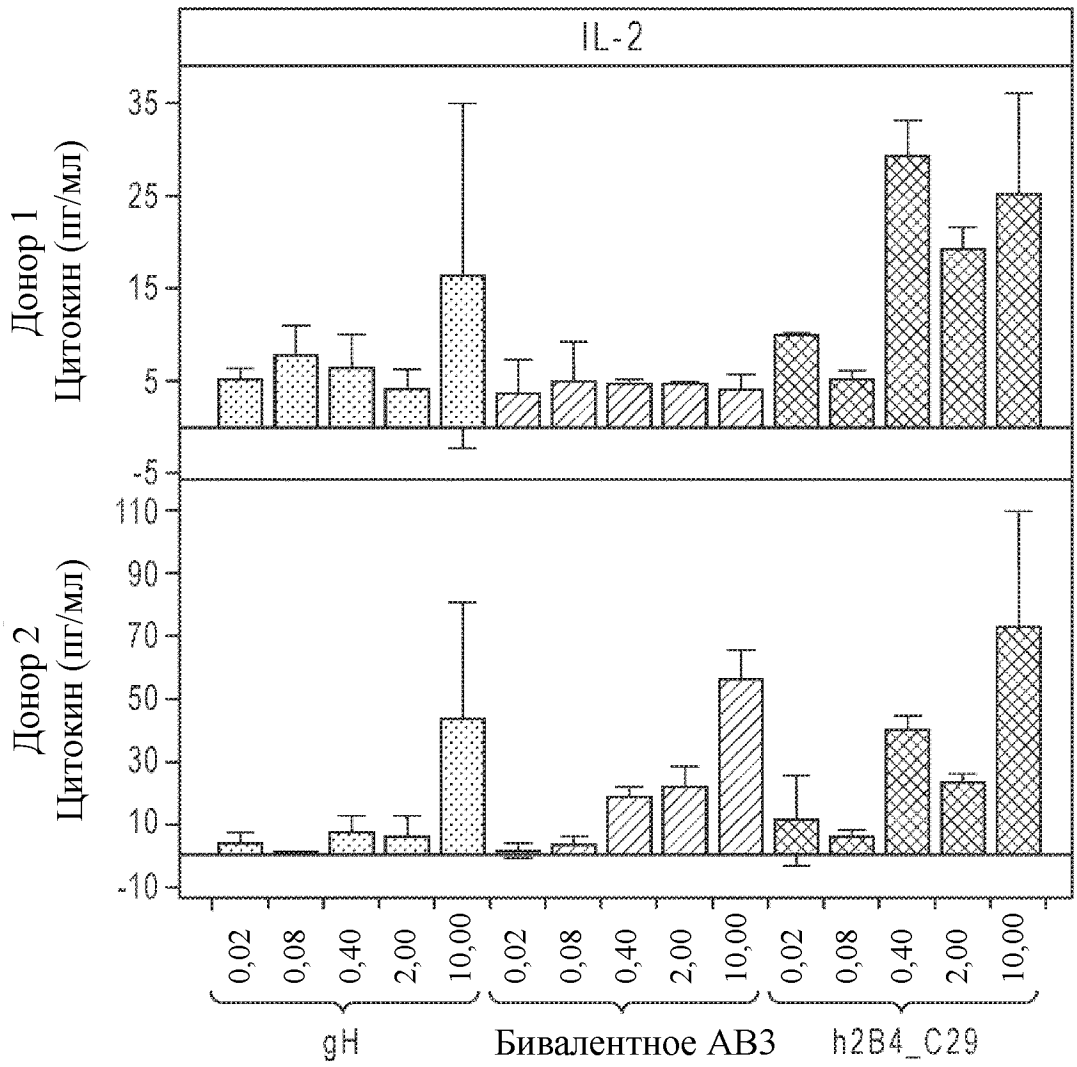
Фиг. 26


Среда-носитель
160 мг/кг PFZ03084014
sBCMA (нг/мл)
(Среднее значение ±SEM)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
24
48
72
96
120
144
168
Часы после введения

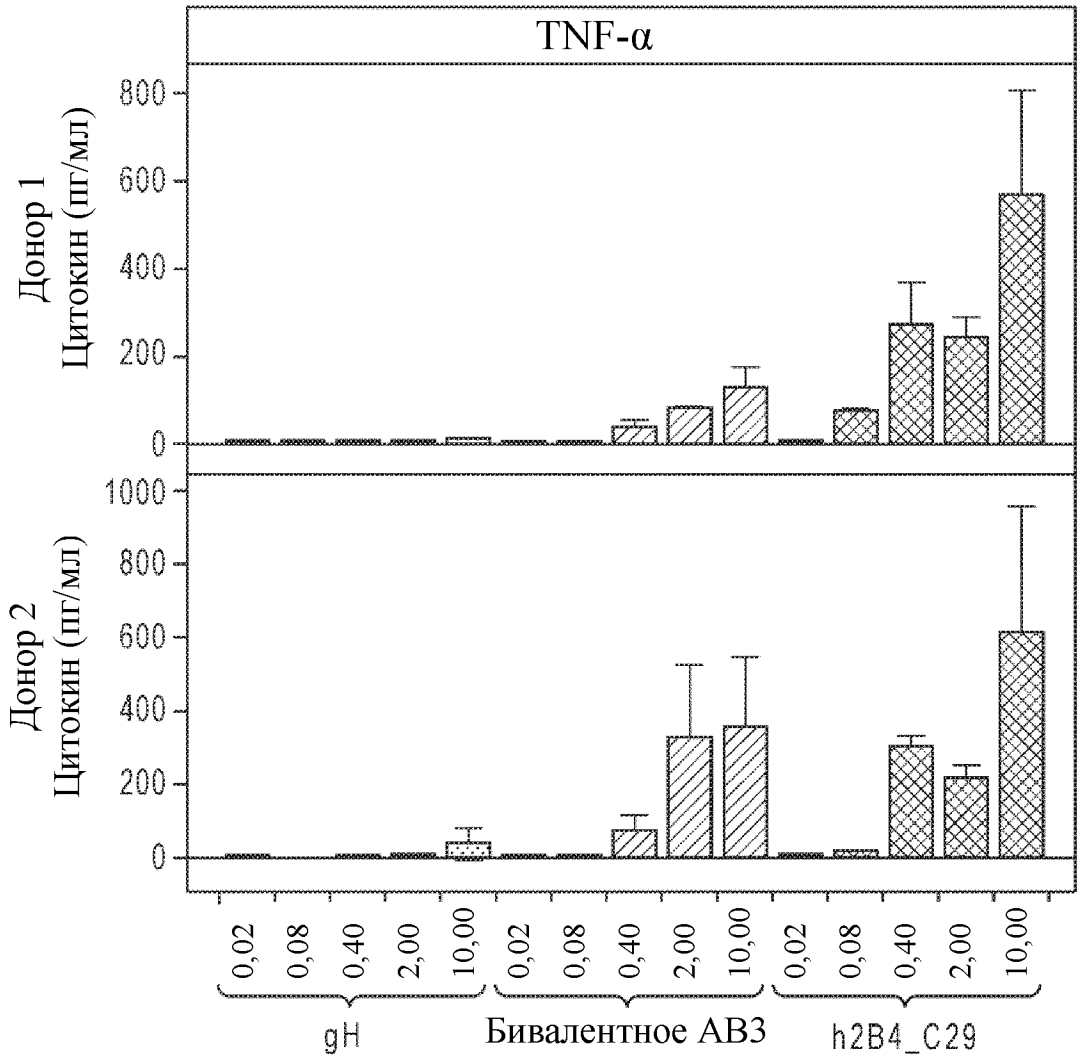
Фиг. 27


IFN-γ
Донор 1
Цитокин (пг/мл)
100000
80000
60000
40000
20000
0
Донор 2
Цитокин (пг/мл)
140000
100000
60000
20000
-20000
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
gH
Бивалентное AB3
h2B4_C29

Фиг. 28A


IL-2
Донор 1
Цитокин (пг/мл)
35
25
15
5
-5
Донор 2
Цитокин (пг/мл)
110
90
70
50
30
10
-10
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
gH
Бивалентное AB3
h2B4_C29

Фиг. 28B


TNF-α
Донор 1
Цитокин (пг/мл)
800
600
400
200
0
Донор 2
Цитокин (пг/мл)
1000
800
600
400
200
0
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
0,02
0,08
0,40
2,00
10,00
gH
Бивалентное AB3
h2B4_C29

Фиг. 28C