

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192146 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.09

(51) Int. Cl. C07K 16/44 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.02.13

(54) АНТИТЕЛА К КЛАУДИНУ 6 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/806,048

(32) 2019.02.15

(33) US

(86) PCT/US2020/018087

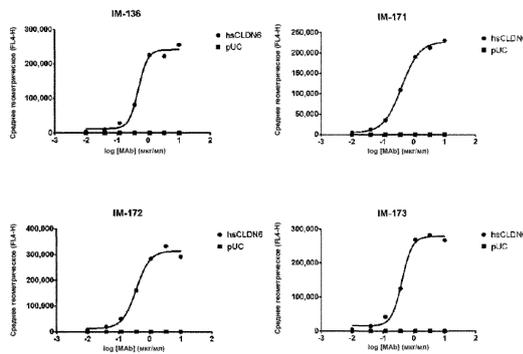
(87) WO 2020/168059 2020.08.20

(71) Заявитель:
ИНТИГРАЛ МОЛЕКЮЛАР, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Чемберс Росс, Раккер Джозеф,
Шарпантье Томас, Стаффорд Льюис
Дж., Скренси Бред, Барнс Тревор,
Доранц Бенджамин (US)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Галухина
Д.В., Буре Н.Н., Алексеев В.В. (RU)

(57) В изобретении предлагаются антитела к клаудину 6 и содержащие их композиции и их применение.



202192146
A1

202192146
A1

АНТИТЕЛА К КЛАУДИНУ 6 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В этой заявке заявляется приоритет по предварительной заявке США № 62/806048, поданной 15 февраля 2019 г., которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Уровень техники:

[0002] Клаудин 6 представляет собой рецептор, сверхэкспрессируемый на поверхности раковых клеток. Нацеливание на клаудин 6 антител, специфичных к клаудину 6, может помочь активировать цитотоксический ответ против онкологического заболевания, при котором экспрессируется клаудин 6. Таким образом, существует потребность в антителах, которые могут связываться с клаудином 6, и антителах, которые могут модулировать активность клаудина 6. Настоящее изобретение предлагает их, а также другое.

Краткое описание сущности изобретения

[0003] В некоторых вариантах реализации предлагаются выделенные антитела, которые связываются с белком, или молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая их.

[0004] В некоторых вариантах реализации в данном документе предлагаются способы применения антител.

[0005] В некоторых вариантах реализации предлагаются антитела, которые связываются с клаудином 6 с аффинностью менее 10 нМ и по меньшей мере в 100 раз большей EC₅₀, чем с клаудином 9, клаудином 3 и/или клаудином 4.

[0006] В некоторых вариантах реализации предлагаются пептиды, содержащие, состоящие из или состоящие по существу из последовательности, как представлено в данном документе, или ее варианта.

[0007] В некоторых вариантах реализации предлагаются пептиды, содержащие, состоящие из или состоящие по существу из последовательности, которая на 90-99% идентична последовательности, как представлено в данном документе, или ее варианту.

[0008] В некоторых вариантах реализации предлагаются антитела, такие как моноклональное антитело или ScFv, которые связываются с эпитопом на клаудине 6 (SEQ ID NO: 1), связывающие остатки которого включают T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, который включает остатки E48, D68, P74, D76 и R158 клаудина 6 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, который включает остатки T33, N38, E48, D76,

A153, E154, Q156 и R158 клаудина 6 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, который включает остатки N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156 и R158 на клаудине 6. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, который включает остатки E48, Y67, Q156 и R158 клаудина 6.

[0009] В некоторых вариантах реализации в данном документе предлагаются биспецифические антитела, содержащие первый пептид V_H , который связывается с клаудином 6, и второй пептид V_H , который связывается с другим фрагментом.

[0010] В некоторых вариантах реализации предлагаются молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитело или аминокислотную последовательность, описанную в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаются векторы, содержащие молекулы нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации в данном документе предлагаются клетки, содержащие векторы или молекулы нуклеиновой кислоты.

[0011] В некоторых вариантах реализации предлагаются антитела или их выделенные формы, которые связываются с клаудином 6 с аффинностью менее чем 10 нМ и по меньшей мере в 100 раз большей EC_{50} , чем с клаудином 9, клаудином 3 и/или клаудином 4.

[0012] В некоторых вариантах реализации, антитела или их выделенные формы, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143 или 145, или вариант любого из вышеперечисленного; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144 или 146, или вариант любого из вышеперечисленного; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или вариант любого из вышеперечисленного.

[0013] В некоторых вариантах реализации, предлагается антитело по любому из пп. 1-3, причем указанное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность любой из последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 127-135.

[0014] В некоторых вариантах реализации, предлагаются антитела, содержащие переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и

CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

[0015] В некоторых вариантах реализации, предлагаются антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, причем антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102 ; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного; и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

[0016] В некоторых вариантах реализации предлагается пептид, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из последовательности, как представлено в данном документе, или ее варианта.

[0017] В некоторых вариантах реализации предлагаются антитела, такие как моноклональное антитело или scFv, которые связываются с эпитопом на клаудине 6, остатки которого включают T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 или любую их комбинацию.

[0018] В некоторых вариантах реализации предлагаются антитела, такие как моноклональное антитело или scFv, которые предпочтительно связываются с клаудином 6, а не с клаудином 9, причем антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, содержащем Q156.

[0019] В некоторых вариантах реализации предлагаются биспецифические антитела, содержащие первый пептид V_H, который связывается с клаудином 6, и второй пептид V_H, который связывается с другим фрагментом.

[0020] В некоторых вариантах реализации предлагаются фармацевтическая композиция, содержащая одно или более антител, описанных в данном документе, или молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая их.

[0021] В некоторых вариантах реализации предлагаются молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитело или аминокислотную последовательность, представленную в данном документе.

[0022] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы модулирования активности клаудина 6 приведением в контакт клетки, экспрессирующей клаудин 6, с антителом к клаудину 6 или фармацевтической композицией, содержащей его, которая связывается с клаудином 6 на поверхности клетки.

[0023] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы ингибирования функции клаудина 6 приведением в контакт клетки, экспрессирующей клаудин 6, с антителом или фармацевтической композицией, содержащей его, которое ингибирует функцию клаудина 6 путем связывания с клаудином 6.

[0024] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы лечения субъекта с расстройством, опосредованным клаудином 6, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к клаудину 6, такое как любое антитело, представленное в данном документе, или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

[0025] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы лечения онкологического заболевания у субъекта, включающие введение терапевтического средства, которое специфически связывается с клаудином 6 и связывается с CD3 и/или 4-1BB.

[0026] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы лечения онкологического заболевания у субъекта, включающие введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с остатком Q156 клаудина 6 или молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей его.

[0027] В некоторых вариантах реализации предлагаются химерные рецепторы, содержащие домен антитела, как предусмотрено в данном документе.

[0028] В некоторых вариантах реализации предлагаются композиции, содержащие антитело и домен антитела, как представлено в данном документе, связанные с лекарственным средством или другим терапевтическим средством.

[0029] В некоторых вариантах реализации, композиции, содержащие предлагаемый в данном документе пептид, такой как пептид, содержащий одну или более последовательностей SEQ ID NO: 2-135.

[0030] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы обнаружения присутствия или отсутствия клаудина 6 в образце, включающие приведение образца в контакт с антителом, как представлено в данном документе и любом из предыдущих пунктов формулы изобретения, и обнаружение связывания с антигеном клаудином 6 этим антителом, причем обнаружение связывания указывает на присутствие клаудина 6; или отсутствие обнаружения связывания с клаудином 6 указывает на отсутствие клаудина 6.

[0031] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы доставки композиции в клетку, экспрессирующую клаудин 6, причем способ включает приведение клетки в контакт с антителом, как предусмотрено в данном документе, причем антитело связано с другой молекулой, которая будет доставлена в клетку, экспрессирующую клаудин 6.

[0032] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы приведения в контакт композиции с клеткой, экспрессирующей клаудин 6, причем способ включает приведение клетки в контакт с антителом, как представлено в данном документе, причем антитело связано с другой молекулой для приведения в контакт с клеткой, экспрессирующей клаудин 6.

Краткое описание графических материалов

[0033] На Фиг. 1 проиллюстрировано связывание типовых, не ограничивающих, вариантов реализации антител, которые связываются с клаудином 6.

[0034] На Фиг. 2 проиллюстрированы различные варианты реализации, предложенные в данном документе.

[0035] На Фиг. 3 проиллюстрированы различные варианты реализации, предложенные в данном документе.

[0036] На Фиг. 4 проиллюстрированы различные варианты реализации, как представлено в данном документе, включая демонстрацию того, что IM136 и IM171 связываются с клетками PA-1, естественным образом экспрессирующими клаудин 6, что было обнаружено с помощью проточной цитометрии.

[0037] На Фиг. 5 проиллюстрированы различные варианты реализации, как представлено в данном документе, включая связывание MAб с клетками PA-1, естественным образом экспрессирующими клаудин 6, что было обнаружено с помощью проточной цитометрии.

[0038] На Фиг. 6 проиллюстрированы различные варианты реализации, как представлено в данном документе, включая иллюстрацию того, что МАb IM171 связывается с чипом протеома, состоящим из 5300 мембранных белков человека, экспрессированных в клетках НЕК-293 человека, и демонстрацию того, что IM171 является высокоспецифичным в отношении клаудина 6.

[0039] На Фиг. 7 проиллюстрированы различные варианты реализации, как представлено в данном документе, включая иллюстрацию того, что клетки CAR-T, экспрессирующие антитело к клаудину 6 IM136, активируются клетками, экспрессирующими клаудин 6 человека или мыши. CAR-T-клетки без антител к клаудину («CAR-отрицательные Т-клетки») не активируются клетками, экспрессирующими клаудин 6. Активация клеток измеряется по экспрессии CD69 после совместной инкубации клеток в течение ночи, что определяется с помощью проточной цитометрии с антителом к CD69.

[0040] На Фиг. 8 проиллюстрированы различные варианты реализации, как представлено в данном документе.

Подробное описание сущности изобретения:

[0041] В данном документе описано и раскрыто выделение и характеристика МАb (моноклональных антител), которые распознают клаудин 6. В некоторых вариантах реализации, МАb к клаудину 6 были созданы с использованием вирусоподобных частиц (VLP), чтобы получить этот многослойный мембранный белок в его естественной конформации. В некоторых вариантах реализации, антитела связываются с клаудином 6, но не связываются в значительной степени с клаудином 9. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с клаудином 6 с аффинностью по меньшей мере EC_{50} или K_D или с около 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200 или 300 раз большей, чем оно связывается с клаудином 9. В некоторых вариантах реализации, антитела связываются с клаудином 6, но не связываются в значительной степени с клаудином 3. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с клаудином 6 с аффинностью по меньшей мере EC_{50} или K_D или с около 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200 или 300 раз большей, чем оно связывается с клаудином 3. В некоторых вариантах реализации, антитела связываются с клаудином 6, но не связываются в значительной степени с клаудином 4. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с клаудином 6 с аффинностью по меньшей мере EC_{50} или K_D или с около 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200 или 300 раз большей, чем оно связывается с клаудином 4.

[0042] В некоторых вариантах реализации, клаудин 6 содержит аминокислотную последовательность, включающую:

клаудин (человека)	6	SEQ ID NO: 1 MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWK VTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQM CKVYDSLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLL VYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVFVISG VLTLPVCWTAHAVIRDFYNPLVAEAQKRELGA SLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGGSQGPSH YMARYSTSAPAIRGPSEYPTKNYV
-----------------------	---	--

[0043] Используемый в данном документе термин «антитело» означает в широком смысле и включает молекулы иммуноглобулина или антител, включая поликлональные антитела, моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела и фрагменты антител, такие как ScFv или гексаантитела (PLOS Biology | DOI:10.1371/journal.pbio.1002344 January 6, 2016, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки).

[0044] Используемый в данном документе термин «гуманизированное антитело», «сконструированное антитело», «адаптированный каркасный участок человека» и «HFA» предназначен для включения антител, имеющих каркасные участки вариабельной области, происходящие из последовательностей человеческого происхождения. Кроме того, если антитело содержит константную область, то константная область может быть получена из таких последовательностей человека, например, последовательностей зародышевой линии человека, или встречающихся в природе (например, аллотипов) или мутированных версий последовательностей зародышевой линии человека. Гуманизированные антитела могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*).

[0045] Обычно антитела представляют собой белки или полипептиды, которые проявляют специфичность связывания с конкретным антигеном. Интактные антитела представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины, состоящие из двух идентичных легких цепей и двух идентичных тяжелых цепей. Обычно каждая легкая цепь связана с тяжелой цепью одной ковалентной дисульфидной связью, в то время как количество дисульфидных связей варьируется между тяжелыми цепями разных изотипов иммуноглобулинов. Каждая тяжелая и легкая цепь также имеет регулярно расположенные внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая тяжелая цепь имеет на одном конце вариабельный домен (V_H), за которым следует ряд константных доменов. Каждая легкая цепь имеет вариабельный домен на одном конце (V_L) и константный домен на другом конце; константный домен легкой цепи выровнен с первым константным доменом

тяжелой цепи, а переменный домен легкой цепи выровнен с переменным доменом тяжелой цепи. Легкие цепи антител любого вида позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различных типов, а именно к каппа и лямбда, на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов. Иммуноглобулины могут быть отнесены к пяти основным классам, а именно IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG далее подразделяются на изоформы IgA₁, IgA₂, IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄.

[0046] Термин «фрагмент антитела» означает часть интактного антитела, обычно связывающую антиген или переменную область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, диатела, молекулы одноцепочечных антител и мультиспецифические антитела, образованные по меньшей мере из двух интактных антител.

[0047] Используемый в данном документе термин «антиген» означает любую молекулу, которая может прямо или косвенно генерировать антитела. В определение «антиген» входит нуклеиновая кислота, кодирующая белок.

[0048] Используемые в данном документе термины «специфическое связывание» или «иммуноспецифическое связывание» или «связывается иммуноспецифически» относятся к связыванию антитела с заранее определенным антигеном (например, клаудин б) или эпитопом, присутствующим на антигене. В некоторых вариантах реализации антитело связывается с константой диссоциации (K_D) 10^{-7} М или менее, и связывается с заранее определенным антигеном с K_D , которая по меньшей мере в два раза меньше, чем его K_D для связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином или другим неспецифическим полипептидом) кроме заранее определенного антигена. Фразы «антитело, распознающее клаудин б» и «антитело, специфичное к клаудину б» используются в данном документе взаимозаменяемо с термином «антитело, которое иммуноспецифически связывается с клаудином б». В данном описании может быть сделана ссылка на клаудин б. В некоторых вариантах реализации, антитело специфично для клаудина б и не связывается специфически с клаудином 3, клаудином 4 и/или клаудином 9.

[0049] «CDR» определяют как аминокислотные последовательности определяющей комплементарности области антитела, которые представляют собой гиперпеременные области тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина. См., например, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). В переменной части иммуноглобулина существуют три области CDR тяжелой цепи и три области CDR легкой

цепи. Таким образом, «CDR» в контексте настоящего описания относятся ко всем трем CDR тяжелой цепи, или ко всем трем CDR легкой цепи, или как ко всем CDR тяжелой цепи, так и ко всем CDR легкой цепи, в случае необходимости.

[0050] CDR обеспечивают большинство контактных остатков для связывания антитела с антигеном или эпитопом. Представляющие интерес CDR могут быть получены из последовательностей вариабельной тяжелой и легкой цепей донорского антитела и включать аналоги встречающихся в природе CDR, которые также обладают такой же специфичностью связывания антигена и/или нейтрализующей способностью, что и донорское антитело, из которого они были получены.

[0051] Термин «гомолог» означает белковые последовательности, имеющие от 40% до 100% идентичности последовательности с эталонной последовательностью. Процент идентичности между двумя пептидными цепями может быть определен путем попарного выравнивания с использованием настроек по умолчанию модуля AlignX в Vector NTI v.9.0.0 (Invitrogen Corp., Карлсбад, Калифорния). В некоторых вариантах реализации, антитело или его фрагмент имеют по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности с описанной в данном документе последовательностью. В некоторых вариантах реализации, антитело имеет консервативные замены по сравнению с последовательностью, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации, количество замен может быть 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9. Эти молекулы, которые различаются на основе % идентичности или замен, также могут называться «вариантами». Антитела, имеющие консервативные замены в последовательностях тяжелой и легкой цепей, показанные в таблице 1, входят в объем раскрытого предмета изобретения. Консервативная замена может находиться в каркасных областях или в антигенсвязывающих сайтах, если они не влияют отрицательно на свойства антитела. Замены могут быть выполнены для улучшения свойств антитела, например, стабильности или аффинности. Консервативные замены будут продуцировать молекулы, имеющие функциональные и химические характеристики, аналогичные тем молекулам, в которые внесены такие модификации. Примеры аминокислотных замен показаны в таблице ниже.

Таблица: Типовые консервативные замены:	
Исходный остаток	Типовые консервативные замены
Ala	Val, Leu, Ile
Arg	Lys, Gln, Asn
Asn	Gln
Asp	Glu

Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys	Arg, Gln, Asn
Met	Leu, Phe, Ile
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr, Ala, Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

[0052] Используемый в данном документе термин «в комбинации с» означает, что описанные агенты могут быть введены животному вместе в смеси, одновременно как отдельные агенты или последовательно как отдельные агенты в любом порядке.

[0053] Поликлональные антитела представляют собой гетерогенные популяции молекул антител, полученных из сывороток животных, иммунизированных антигеном. Моноклональное антитело содержит по существу гомогенную популяцию антител, специфичных к антигенам, причем эта популяция содержит по существу сходные сайты связывания эпитопа. MAbs могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. См., например, Kohler and Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975); патент США № 4376110; Ausubel et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1987, 1992); и Harlow and Lane *ANTIBODIES: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory (1988); Colligan et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки. Такие антитела могут относиться к любому классу иммуноглобулинов, включая IgG, IgM, IgE, IgA, GILD и любой их подкласс. Гибридома, продуцирующая mAb, может культивироваться *in vitro*, *in situ* или *in vivo*. Получение высоких титров mAb *in vivo* или *in situ* делает этот метод получения в настоящее время предпочтительным.

[0054] Химерные антитела представляют собой молекулы, различные части

которых происходят от разных видов животных, например, имеющие переменную область, полученную из мышиных mAb и константную область иммуноглобулина человека, которые в основном используются для снижения иммуногенности при применении и увеличения выхода при производстве, например, когда мышиные mAb имеют более высокий выход из гибридом, но более высокую иммуногенность у людей, так что используются химерные mAb человека/мыши. Химерные антитела и способы их получения известны в данной области техники (Cabilly et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3273 3277 (1984); Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851 6855 (1984); Boulianne et al., Nature 312:643 646 (1984); Cabilly et al., Европейская заявка на патент 125023 (опубликованная 14 ноября, 1984 г.); Neuberger et al., Nature 314:268 270 (1985); Taniguchi et al., Европейская заявка на патент 171496 (опубликована 19 февраля 1985 г.); Morrison et al., Европейская заявка на патент 173494 (опубликована 5 марта 1986 г.); Neuberger et al., PCT Application WO 86/01533, (опубликована 13 марта 1986 г.); Kudo et al., Европейская заявка на патент 184187 (опубликована 11 июня 1986 г.); Morrison et al., Европейская заявка на патент 173494 (опубликована 5 марта 1986 г.); Sahagan et al., J. Immunol. 137:1066 1074 (1986); Robinson et al., публикация Международной заявки на патент WO 1987/002671 (опубликована 7 мая 1987 г.); Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439 3443 (1987); Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214 218 (1987); Better et al., Science 240:1041 1043 (1988); и Harlow and Lane Antibodies. a Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory (1988)). Эти ссылки полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[0055] Антиидиотипическое (анти-Id) антитело представляет собой антитело, которое распознает уникальные детерминанты, обычно связанные с антигенсвязывающим сайтом антитела. Антитело к Id может быть получено путем иммунизации животного того же вида и генетического типа (например, линии мыши), что и источник mAb, с помощью mAb, к которому получают анти-Id. Иммунизированное животное будет распознавать идиотипические детерминанты иммунизирующего антитела и реагировать на них, продуцируя антитело к этим идиотипическим детерминантам (анти-Id-антитело). См., например, патент США № 4699880, который полностью включен в данное описание в качестве ссылки. Антитело к Id также может быть использовано в качестве «иммуногена» для индукции иммунного ответа у еще одного животного, продуцирующего так называемое антитело к Id. Анти-анти-Id может быть эпитопно идентичным исходному mAb, которое индуцировало анти-Id. Таким образом, используя антитело к идиотипическим детерминантам mAb, можно идентифицировать другие клоны, экспрессирующие антитела с идентичной специфичностью.

[0056] Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» (mAb) означает антитело (или фрагмент антитела), полученное из популяции по существу гомогенных антител. Моноклональные антитела высокоспецифичны и обычно направлены против одной антигенной детерминанты. Модификатор «моноклональный» указывает на практически гомогенный характер антитела и не требует получения антитела каким-либо конкретным методом. Например, мышинные mAb можно получить гибридомным методом Kohler et al., *Nature* 256: 495-497 (1975). Химерные моноклональные антитела, содержащие переменную область легкой цепи и тяжелой цепи, полученную из донорного антитела (обычно мышинового), в ассоциации с константной областью легкой и тяжелой цепи, полученной из акцепторного антитела (обычно другого вида млекопитающих, такого как человек), могут быть получены описанным способом в патенте США 4816567. Гуманизированные mAb, имеющие CDR, полученные из донорского иммуноглобулина, отличного от человека (обычно мыши), и оставшиеся части молекулы, производные от иммуноглобулина, происходящие из одного или более иммуноглобулинов человека, необязательно имеющие измененные опорные остатки каркасной области для сохранения аффинности связывания, могут быть получены с помощью методик, раскрытых в Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 86:10029-10032 (1989) and Hodgson et al., *Bio/Technology*, 9:421 (1991).

[0057] В дополнение к антителам, описанным в данном документе, типовые каркасные последовательности человека, применимые для гуманизации, раскрыты, например, по адресу [www“dot”ncbi“dot”nlm“dot”nih“dot”gov/entrez/query“dot”fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi);
[www“dot”ncbi“dot”nih“dot”gov/igblast](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast);
[www“dot”atcc“dot”org/phage/hdb“dot”html](http://www.atcc.org/phage/hdb.html);
[www“dot”mrc-cpe“dot”cam“dot”ac“dot”uk/ALIGNMENTS“dot”php](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php);
[www“dot”kabatdatabase“dot”com/top“dot”html](http://www.kabatdatabase.com/top.html);
[ftp“dot”ncbi“dot”nih“dot”gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat);
[www“dot”sciquest“dot”com](http://www.sciquest.com);
[www“dot”abcam“dot”com](http://www.abcam.com);
[www“dot”antibodyresource“dot”com/onlinecomp“dot”html](http://www.antibodyresource.com/onlinecomp.html);
[www“dot”public“dot”iastate“dot”edu“dot”about“dot”pedro/research_tools“dot”html](http://www.public.iastate.edu/about/pedro/research_tools.html);
[www“dot”whfreeman“dot”com/immunology/CH05/kuby05“dot”htm](http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm);
[www“dot”hhmi“dot”org/grants/lectures/1996/vlab](http://www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab);
[www“dot”path“dot”cam“dot”ac“dot”uk“dot”about“dot”mrc7/mikeimages“dot”html](http://www.path.cam.ac.uk/about/mrc7/mikeimages.html);
[mcb“dot”harvard“dot”edu/BioLinks/Immunology“dot”html](http://mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html);
[www“dot”immunologylink“dot”com](http://www.immunologylink.com);
[pathbox“dot”wustl“dot”edu“dot”about“dot”hcenter/index“dot”html](http://pathbox.wustl.edu/about/hcenter/index.html);
[www“dot”appliedbiosystems“dot”com](http://www.appliedbiosystems.com);
[www“dot”nal“dot”usda“dot”gov/awic/pubs/antibody](http://www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody);
[www“dot”m“dot”ehime-u“dot”ac“dot”jp“dot”about“dot”yasuhito/Elisa“dot”html](http://www.mehime-u.ac.jp/about/yasuhito/Elisa.html);

Matsuda H. (2006) "Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system" *Mol Immunol.* 43 (6): 634-42, каждая из которых полностью включена в качестве ссылки.

[0059] Методы определения специфичности и аффинности mAb путем конкурентного ингибирования можно найти в Harlow, et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988), Colligan et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), и Muller, *Meth. Enzymol.* 92:589 601 (1983), ссылки на которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[0060] Способы получения антител к малым пептидным последовательностям, которые распознают и связываются с этими последовательностями в свободной или конъюгированной форме, или, когда они представлены как нативная последовательность в контексте большого белка, хорошо известны в данной области техники. Такие антитела включают антитела мыши, мыши-человека и человека-человека, продуцируемые гибридомой или рекомбинантными методами, известными в данной области техники. Антитела также могут вырабатываться у кур, коз, кроликов или других мелких животных.

[0061] Используемый в данном документе термин «антигенсвязывающая область» относится к той части молекулы антитела, которая содержит аминокислотные остатки, которые взаимодействуют с антигеном (например, клаудином б) и придают антителу его специфичность и аффинность в отношении антигена. Область антитела включает аминокислотные остатки «каркаса», необходимые для поддержания правильной конформации антигенсвязывающих остатков. В некоторых вариантах реализации, антигенсвязывающая область будет иметь мышинное происхождение. В некоторых вариантах реализации, антигенсвязывающая область может происходить от других видов животных, в частности от грызунов, таких как кролик, крыса или хомяк, или птиц, таких как куры. Было показано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающая часть» антитела, включают фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, имеющий домены VL, VH, CL и CH1; фрагмент F(ab)₂, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком(-ами) в шарнирной области; фрагмент Fd, содержащий домены VH и CH1; фрагмент Fv, имеющий домены VL и VH одного плеча антитела; домен антитела или фрагмент dAb (Ward et al., 1989 *Nature* 341:544-546), который состоит из домена VH; и выделенную определяющую комплементарность область (CDR), особенно CDR3 (см., например, WO03/025019, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки).

[0062] Термин «определяющие комплементарность области (CDR)» основан на вариабельности последовательности (Wu and Kabat, *J. Exp. Med.* 132:211-250, 1970). Существует шесть CDR – три в вариабельной тяжелой цепи, или VH, и обычно обозначаются H-CDR1, H-CDR2 и H-CDR3, и три CDR в вариабельной легкой цепи, или VL, и обычно обозначаются L-CDR1, L-CDR2 и L-CDR3 (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). «Гипервариабельная область», «HVR» или «HV» относится к областям вариабельного домена антитела, которые являются вариабельными по структуре, как определено Чотиа и Леск (Chothia and Lesk, *Mol. Biol.* 196:901-917, 1987). Всего имеется шесть HVR, три в VH (H1, H2, H3) и три в VL (L1, L2, L3). Чотиа и Леск относятся к структурно консервативным HV, как «каноническим структурам». Другой метод описания областей, которые образуют антигенсвязывающий сайт, был предложен Лефранк (Lefranc et al., *Developmental & Comparative Immunology* 27:55-77, 2003), основанный на сравнении V-доменов иммуноглобулинов и рецепторов Т-клеток (Lefranc et al., *Developmental & Comparative Immunology* 27:55-77, 2003). Антигенсвязывающий сайт также можно определить на основе «специфичности, определяющей использование остатков (SDRU)», согласно Амагро (Almagro, *Mol. Recognit.* 17:132-43, 2004), где SDRU относится к аминокислотным остаткам иммуноглобулина, которые непосредственно участвуют в контакте с антигеном.

[0063] Кроме того, хотя два домена фрагмента Fv, VL и VH, в природе кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с использованием рекомбинантных методов с помощью синтетического линкера, который позволяет им быть в виде единой белковой цепи, в которой пары областей VL и VH образуют одновалентные молекулы (известные как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al., 1988 *Science* 242:423-426; и Huston et al., 1988 *Proc. Nat. Acad. Sci.* 85:5879-5883). Такие одноцепочечные антитела охватываются термином «антигенсвязывающая часть» антитела. Эти фрагменты антител получают с использованием обычных методик, известных специалистам в данной области техники, и их можно использовать так же, как интактные антитела.

[0064] Термин «выделенное антитело» в контексте настоящего описания относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывает клаудин 6, по существу не содержит антител, которые специфически связывают антигены, отличные от клаудина 6). Более того, выделенное антитело может практически не содержать другой клеточный материал и/или химических веществ. Выделенное антитело также может быть стерильным, не содержащим пирогенов или быть

составленным в виде фармацевтического средства для инъекций, как описано в данном документе.

[0065] В некоторых вариантах реализации, источник ДНК, кодирующей антитело, не являющееся человеческим, включает клеточные линии, которые продуцируют антитела, такие как гибридные клеточные линии, обычно известные как гибридомы.

[0066] «Антиген» представляет собой молекулу или часть молекулы, способную связываться с антителом, которое дополнительно способно индуцировать у животного продуцирование антитела, способного связываться с эпитопом этого антигена. Антиген может иметь один или более эпитопов. Вышеупомянутая специфическая реакция предназначена для указания того, что антиген будет реагировать высокоселективным образом со своим соответствующим антителом, а не с множеством других антител, которые могут быть вызваны другими антигенами. В некоторых вариантах реализации, антигены, связывающие антитела, фрагменты и области антител, включают по меньшей мере 5 аминокислот. В некоторых вариантах реализации, антиген представляет собой белок клаудин 6, экспрессируемый на поверхности клетки или частицы. В некоторых вариантах реализации, клетка представляет собой интактную клетку. Интактная клетка представляет собой клетку, которая не была подвергнута лизису или вскрытию с использованием детергентов или других реагентов. Клетка, обработанная детергентами или другими реагентами, разрушающими клеточную мембрану или пробивающими отверстия в клеточной мембране, не является интактной клеткой. Экспрессируя рецептор на поверхности клетки или частицы, например, липочастицы, рецептор может представлять конформационные эпитопы, которые в противном случае могут отсутствовать, если используется очищенный белок. В данном документе приведен пример. В некоторых вариантах реализации, адъювант не используется, но может быть использован. В некоторых вариантах реализации, частицы вводят птице (например, курице) для стимуляции иммунного ответа и выработки антител к белку, присутствующему на поверхности частицы. Частицы, подходящие для образования антител, описаны в патентах США: 8377691, 7763258, 8158130 и публикациях патентных заявок США №№ 20050123563 и 20120195882, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки. В этих публикациях и патентах описывается получение различных частиц, включая липочастицы, которые можно использовать для экспрессии белков, охватывающих мембраны (например, белков, охватывающих множество мембран, ионных каналов и т.п.).

[0067] Термин «эпитоп» предназначен для обозначения той части любой молекулы, которая способна распознаваться и связываться антителом в одной или более

антигенсвязывающих областях Ab. Эпитопы обычно состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи сахаров, и обладают определенными трехмерными структурными характеристиками, а также специфическими характеристиками заряда. Примеры эпитопов включают, но не ограничиваются ими,

[0068] Используемый в данном документе термин «химерное антитело» включает моновалентные, двухвалентные или поливалентные иммуноглобулины. Моновалентное химерное антитело представляет собой димер (HL), образованный химерной H-цепью, связанной через дисульфидные мостики с химерной L-цепью. Двухвалентное химерное антитело представляет собой тетрамер (H_2L_2), образованный двумя димерами HL, связанными по меньшей мере через один дисульфидный мостик. Поливалентное химерное антитело также может быть получено, например, с использованием области C_H , которая агрегируется (например, из H-цепи или μ цепи IgM). В некоторых вариантах реализации, мышинные и химерные антитела, фрагменты и области содержат отдельные тяжелые (H) и/или легкие (L) цепи иммуноглобулина.

[0069] Антитела, фрагменты или производные, имеющие химерные H-цепи и L-цепи с одинаковой или разной специфичностью связывания вариабельной области, также могут быть получены путем соответствующей ассоциации отдельных полипептидных цепей в соответствии с этапами известного способа, например, в соответствии с Ausubel ниже, Harlow ниже, и Colligan ниже, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки. При таком подходе хозяев, экспрессирующих химерные H-цепи (или их производные), отдельно культивируют от хозяев, экспрессирующих химерные L-цепи (или их производные), и цепи иммуноглобулина отдельно выделяют, а затем связывают. Альтернативно, хозяев можно совместно культивировать, а цепям дать возможность спонтанно связываться в культуральной среде с последующим выделением собранного иммуноглобулина, фрагмента или производного.

[0070] Гибридные клетки образуются путем слияния не относящейся к человеку клетки, продуцирующей антитела, обычно клетки селезенки животного, иммунизированного против природного или рекомбинантного антигена, или пептидного фрагмента последовательности антигенного белка. Альтернативно, не относящаяся к человеку продуцирующая антитело клетка может представлять собой B-лимфоцит, полученный из крови, селезенки, лимфатических узлов или другой ткани животного, иммунизированного антигеном.

[0071] Второй партнер слияния, который обеспечивает функцию иммортализации, может быть лимфобластоидной клеткой или клеткой плазмцитомы или миеломы,

которая сама по себе не является продуцирующей антитела клеткой, но является злокачественной. Клетки-партнеры слияния включают, но не ограничиваются ими, гибридому SP2/0-Ag14, сокращенно SP2/0 (ATCC CRL1581), и миелому P3X63Ag8 (ATCC TIB9), или ее производные. См., например, Ausubel ниже, Harlow ниже и Colligan ниже, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0072] Антитела могут быть получены в соответствии с приведенными в данном документе примерами. Как только последовательности становятся известными, антитела также могут быть получены известными методами. Антитела также могут быть преобразованы в различные типы, например, в IgG человека и т.п. Превращая антитела в антитело человека, человек не должен обнаруживать антитела как чужеродные. Это приведет к более эффективному ответу. Превращение антитела IgG, не являющегося человеческим, в антитело IgG человека хорошо известно и может проводиться в обычном порядке, если известна нативная последовательность. Как обсуждается в данном документе, антитела могут быть модифицированы известными методами. Такие методы описаны, например, в Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". *Nature* 332 (6162): 332–323; Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vásquez M, Kumar S. (2004); и "Humanization of a chicken anti-IL-12 monoclonal antibody" *Immunol Methods* 295 (1-2): 9-19; Nishibori N, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H. (2006) "Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system" *Mol Immunol.* 43 (6): 634-42, каждая из которых полностью включена в качестве ссылки.

[0073] Клетка, продуцирующая антитело, вносящая нуклеотидные последовательности, кодирующие антигенсвязывающую область химерного антитела, также может быть получена трансформацией клетки, не являющееся человеческой, такой как примат, или клетки человека. Например, В-лимфоцит, который продуцирует антитело, может быть инфицирован и трансформирован вирусом, таким как вирус Эпштейна-Барра, с образованием immortalized клеток, продуцирующих антитело (Kozbor et al., *Immunol. Today* 4:72 79 (1983)). Альтернативно, В-лимфоцит можно трансформировать путем предоставления трансформирующего гена или продукта трансформирующего гена, как это хорошо известно в данной области техники. См., например, Ausubel ниже, Harlow ниже и Colligan ниже, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0074] Слияние клеток осуществляется стандартными процедурами, хорошо известными специалистам в области иммунологии. Линии клеток-партнеров слияния и способы слияния и отбора гибридом и скрининга mAb хорошо известны в данной области

техники. См., например, Ausubel ниже, Harlow ниже и Colligan ниже, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

[0075] Антигенспецифические мышиные или химерные mAb можно получить в больших количествах путем инъекции клеток гибридомы или трансфектомы, секретирующих антитело, в брюшную полость мышей и, по истечении соответствующего времени, сбора асцитной жидкости, содержащей высокий титр mAb, и выделения mAb оттуда. Для такого продуцирования mAb *in vivo* с немышиной гибридомой (например, крысы или человека) гибридомные клетки предпочтительно выращивают на облученных или бестимусных мышцах. Альтернативно, антитела могут быть получены путем культивирования клеток гибридомы или трансфектомы *in vitro* и выделения секретируемых mAb из среды для культивирования клеток или рекомбинантно в эукариотических или прокариотических клетках.

[0076] В некоторых вариантах реализации, антитело представляет собой MAb, которое связывается с клаудином 6. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с аминокислотами эпитопа клаудина 6. Эпитопы описаны в данном документе, например, в таблицах, представленных на фигурах и описанных в примерах. В некоторых вариантах реализации, антитело специфически связывается с белками и антигенами, описанными в данном документе.

[0077] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит последовательность, как представлено в данном документе.

[0078] Последовательности антител могут быть модифицированы для получения антител IgG человека. Преобразование представленных в данном документе последовательностей может быть изменено для получения других типов антител. CDR также могут быть связаны с другими антителами, белками или молекулами для создания фрагментов антител, которые связываются с клаудином 6. Предоставленные в данном документе CDR и последовательности антител также могут быть гуманизированы или созданы полностью человеческими в соответствии с известными способами. Последовательности также могут быть преобразованы в химерные антитела, как описано в данном документе.

[0079] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит аминокислотную последовательность, содержащую последовательность, представленную в данном документе, или ее фрагмент. В некоторых вариантах реализации, антитело содержит одну или более аминокислотных последовательностей, как предусмотрено в данном документе, их антигенсвязывающие фрагменты или их вариант IgG человека. «Его вариант IgG человека» относится к антителу, которое было модифицировано в IgG человека, когда

исходное антитело не является антителом IgG человека.

[0080] Как описано в данном документе, получение антител с известной последовательностью является обычным и может осуществляться любым способом. Соответственно, в некоторых вариантах реализации предусмотрена нуклеиновая кислота, кодирующая антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации, нуклеиновая кислота кодирует последовательность, представленную в данном документе. Антитела также могут быть модифицированы так, чтобы они были химерными антителами или антителами человека. Антитела также могут быть использованы в фармацевтических композициях для инъекций. Как также описано в данном документе, антитела могут быть выделенными антителами или сконструированными антителами.

[0081]. В некоторых вариантах реализации, предусмотрены «производные» антител, их фрагменты, области или производные, этот термин включает те белки, которые кодируются усеченными или модифицированными генами с получением молекулярных видов, функционально напоминающих фрагменты иммуноглобулина. Модификации включают, помимо прочего, добавление генетических последовательностей, кодирующих цитотоксические белки, такие как растительные токсины и бактериальные токсины. Модификация также может включать репортерный белок, такой как флуоресцентная или хемилюминесцентная метка. Фрагменты и производные могут быть получены любым способом.

[0082] Фрагменты включают, например, Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv. В этих фрагментах отсутствует фрагмент Fc интактного антитела, они быстрее выводятся из кровотока и могут иметь меньшее неспецифическое связывание с тканью, чем интактное антитело (Wahl et al., J. Nucl. Med. 24:316 325 (1983)). Эти фрагменты получают из интактных антител с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, например, протеолитическим расщеплением такими ферментами, как папаин (для получения фрагментов Fab) или пепсин (для получения фрагментов F(ab')₂).

[0083] Идентификация этой антигенсвязывающей области и/или эпитопов, распознаваемых Ab, описанными в данном документе, обеспечивает информацию, необходимую для создания дополнительных моноклональных антител с аналогичными характеристиками связывания и терапевтической или диагностической полезностью, которые аналогичны вариантам реализации этой заявки.

[0084] Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая описанное в данном документе антитело, может представлять собой геномную ДНК или кДНК, или РНК (например, мРНК), которая кодирует по меньшей мере одну из переменных областей, описанных в данном документе. Удобной альтернативой использованию

фрагментов хромосомных генов в качестве источника ДНК, кодирующей антигенсвязывающий сегмент V-области, является использование кДНК для конструирования химерных генов иммуноглобулинов, например, как сообщалось Liu et al. (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 84:3439 (1987) и J. Immunology 139:3521 (1987), ссылки на которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. Использование кДНК требует, чтобы элементы экспрессии гена, подходящие для клетки-хозяина, были объединены с геном для достижения синтеза желаемого белка. Использование последовательностей кДНК выгодно по сравнению с геномными последовательностями (которые содержат интроны) в том смысле, что последовательности кДНК могут экспрессироваться в бактериях или других хозяевах, у которых отсутствуют соответствующие системы сплайсинга РНК.

[0085] Например, кДНК, кодирующая антигенсвязывающий сегмент V-области, способный обнаруживать, связывать или нейтрализовать антиген клаудин 6, может быть предоставлена с использованием известных методов, основанных на использовании аминокислотных последовательностей, представленных в данном документе. Поскольку генетический код является вырожденным, для кодирования конкретной аминокислоты можно использовать более одного кодона (Watson, et al., ниже). Используя генетический код, можно идентифицировать один или более различных олигонуклеотидов, каждый из которых может кодировать аминокислоту. Вероятность того, что конкретный олигонуклеотид фактически будет составлять фактическую кодирующую последовательность, можно оценить, учитывая аномальные отношения спаривания оснований и частоту, с которой конкретный кодон фактически используется (для кодирования конкретной аминокислоты) в эукариотических или прокариотических клетках, экспрессирующих антитело или фрагмент. Такие «правила использования кодонов» раскрыты Lathe, et al., J. Molec. Biol. 183:1 12 (1985). Используя «правила использования кодонов» Lathe, идентифицируют одиночный олигонуклеотид или набор олигонуклеотидов, который содержит теоретическую «наиболее вероятную» нуклеотидную последовательность, способную кодировать последовательности переменчивой или константной области антитела.

[0086] Описанные в данном документе переменчивые области можно комбинировать с любым типом константной области, включая константную область человека или константную область мыши. Гены человека, которые кодируют константные (C) области антител, фрагментов и областей, могут быть получены из библиотеки печени плода человека известными способами. Гены C-областей человека могут происходить из любой клетки человека, включая клетки, которые экспрессируют и продуцируют

иммуноглобулины человека. Область C_H человека может происходить из любого из известных классов или изоформ Н-цепей человека, включая гамма, μ , α , δ или ϵ , и их подтипы, такие как G1, G2, G3 и G4. Поскольку изоформ Н-цепи отвечает за различные эффекторные функции антитела, выбор области C_H будет определяться желаемыми эффекторными функциями, такими как фиксация комплемента или активность антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). Предпочтительно, область C_H происходит от гамма-1 (IgG1), гамма-3 (IgG3), гамма-4 (IgG4) или μ (IgM). Область C_L человека может происходить из изоформ L-цепи человека, каппа или лямбда.

[0087] Гены, кодирующие С-области иммуноглобулина человека, могут быть получены из клеток человека стандартными методами клонирования (Sambrook, et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) и Ausubel et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology (1987 1993)). Гены С-области человека легко доступны из известных клонов, содержащих гены, представляющие два класса L-цепей, пять классов Н-цепей и их подклассы. Фрагменты химерного антитела, такие как $F(ab')_2$ и Fab, могут быть получены путем конструирования Н-цепи химерного гена, которая соответствующим образом укорочена. Например, химерный ген, кодирующий часть Н-цепи фрагмента $F(ab')_2$, будет включать последовательности ДНК, кодирующие домен C_{H1} и шарнирную область Н-цепи, за которыми следует стоп-кодон трансляции, чтобы получить усеченную молекулу.

[0088] Обычно антитела мыши, человека или антитела мыши и химерные антитела, фрагменты и области описанных в данном документе антител получают путем клонирования сегментов ДНК, кодирующих антигенсвязывающие области Н- и L-цепей специфического к антигену клаудину б антитела, и присоединения этих сегментов ДНК к сегментам ДНК, кодирующих области C_H и C_L , соответственно, для получения генов, кодирующих иммуноглобулин мыши, человека или химерный иммуноглобулин.

[0089] Таким образом, в некоторых вариантах реализации создается слитый химерный ген, который содержит первый сегмент ДНК, который кодирует по меньшей мере антигенсвязывающую область нечеловеческого происхождения, такую как функционально перестроенная V-область с присоединяющимся (J) сегментом, связанным со вторым сегментом ДНК, кодирующим по меньшей мере часть С-области человека.

[0090] Следовательно, кДНК, кодирующая V- и С-области антитела, способ получения химерного антитела согласно некоторым вариантам реализации, описанным в данном документе, включает несколько этапов, как проиллюстрировано ниже: 1. Выделение матричной РНК (мРНК) из клеточной линии, продуцирующей антитело к антигену клаудину б, и от необязательных дополнительных антител, обеспечивающих

константные области тяжелой и легкой цепей; клонирование и получение из них кДНК; 2. Получение полноразмерной библиотеки кДНК из очищенной мРНК, из которой соответствующие генные сегменты V- и/или С-области генов L- и H-цепи могут быть: (i) идентифицированы соответствующими зондами, (ii) секвенированы и (iii) сделаны совместимыми с сегментом гена С или V из другого антитела к химерному антителу; 3. Конструирование полных кодирующих последовательностей H- или L-цепи путем связывания клонированных сегментов гена специфической V-области с клонированным геном С-области, как описано выше; 4. Экспрессия и продукция L- и H-цепей в выбранных хозяевах, включая прокариотические и эукариотические клетки, для получения антител мыши-мыши, человека-мыши, человека-человека или человека-мыши.

[0091] Общей чертой всех генов H- и L-цепей иммуноглобулинов и кодируемых ими мРНК является J-область. J-области H- и L-цепи имеют разные последовательности, но существует высокая степень гомологии последовательностей (более 80%) среди каждой группы, особенно рядом с С-областью. Эта гомология используется в этом методе, и консенсусные последовательности J-областей H и L-цепи можно использовать для конструирования олигонуклеотидов для использования в качестве праймеров для введения полезных сайтов рестрикции в J-область для последующего связывания сегментов V-области с сегментами С-области человека.

[0092] Векторы кДНК С-области, полученные из клеток человека, могут быть модифицированы сайт-направленным мутагенезом для размещения сайта рестрикции в аналогичном положении в последовательности человека. Например, можно клонировать полную С-область (C_k) каппа-цепи человека и полную С-область гамма-1 человека ($C\gamma-1$). В этом случае альтернативный метод, основанный на клонах С-области генома в качестве источника векторов С-области, не позволит этим генам экспрессироваться в бактериальных системах, где отсутствуют ферменты, необходимые для удаления промежуточных последовательностей. Клонированные сегменты V-области вырезают и лигируют с векторами С-области L- или H-цепи. Альтернативно, $C\gamma-1$ область человека может быть модифицирована путем введения терминирующего кодона, тем самым генерируя последовательность гена, которая кодирует часть H-цепи молекулы Fab. Кодирующие последовательности со связанными V- и С-областями затем переносятся в соответствующие носители экспрессии для экспрессии в соответствующих хозяевах, прокариотических или эукариотических.

[0093] Две кодирующие последовательности ДНК называются «функционально связанными», если связывание приводит к непрерывно транслируемой последовательности без изменения или прерывания рамки считывания триплета.

Кодирующая последовательность ДНК функционально связана с элементом экспрессии гена, если связь приводит к правильному функционированию этого элемента экспрессии гена, что приводит к экспрессии кодирующей последовательности.

[0094] Носители экспрессии включают плазмиды или другие векторы. Предпочтительными среди них являются носители, несущие функционально полную последовательность C_H или C_L человека, имеющую подходящие сайты рестрикции, сконструированные таким образом, что любая последовательность V_H или V_L с соответствующими липкими концами может быть легко вставлена в нее. Таким образом, носители, содержащие последовательность C_H или C_L -цепей человека, служат в качестве промежуточных продуктов для экспрессии любой желаемой полной H- или L-цепи в любом подходящем хозяине.

[0095] Химерное антитело, такое как антитело мыши-человека или человека-человека, обычно будет синтезироваться из генов, управляемых промоторами хромосомных генов, нативными для V-областей H- и L-цепи мыши, используемых в конструкциях; сплайсинг обычно происходит между донорным сайтом сплайсинга в J-области мыши и акцепторным сайтом сплайсинга, предшествующим C-области человека, а также в областях сплайсинга, которые встречаются в C-области человека; полиаденилирование и терминация транскрипции происходят в природных хромосомных участках по ходу транскрипции от кодирующих областей человека.

[0096] Используемый в данном документе и если не указано иное, термин «около» предназначен для обозначения $\pm 5\%$ от значения, которое он изменяет. Таким образом, около 100 означает от 95 до 105.

[0097] В некоторых вариантах реализации, описанные в данном документе антитела используются для обнаружения присутствия антигена. Настоящее антитело можно использовать в любом устройстве или способе обнаружения присутствия антигена.

[0098] Термин «очищенное» применительно к антителу относится к антителу, которое по существу не содержит другого материала, который ассоциируется с молекулой в ее естественном окружении. Например, очищенный белок практически не содержит клеточного материала или других белков клетки или ткани, из которых он получен. Термин относится к препаратам, в которых выделенный белок является достаточно чистым для анализа или чистотой по меньшей мере 70-80% (масс./масс.), чистотой по меньшей мере 80-90% (масс./масс.), чистотой по меньшей мере 90-95%; и чистотой по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% (масс./масс.). В некоторых вариантах реализации антитело очищено.

[0099] Термины «специфическое связывание», «специфически связывает» и т.п.

означают, что две или более молекул образуют комплекс, который поддается измерению в физиологических условиях или условиях анализа, и является селективным. Говорят, что антитело или антигенсвязывающий белок или другая молекула «специфически связываются» с белком, антигеном или эпитопом, если при правильно выбранных условиях такое связывание существенно не ингибируется, и в то же время ингибируется неспецифическое связывание. Специфическое связывание характеризуется высокой аффинностью и является селективным в отношении соединения, белка, эпитопа или антигена. Неспецифическое связывание обычно имеет низкую аффинность. Связывание в антителах IgG, например, обычно характеризуется аффинностью по меньшей мере около 10^{-7} М или выше, например, по меньшей мере около 10^{-8} М или выше, или по меньшей мере около 10^{-9} М или выше, или по меньшей мере около 10^{-10} или выше, или по меньшей мере около 10^{-11} М или выше, или по меньшей мере около 10^{-12} М или выше. Этот термин также применим, когда, например, антигенсвязывающий домен специфичен для конкретного эпитопа, который не переносится многочисленными антигенами, и в этом случае антитело или антигенсвязывающий белок, несущий антигенсвязывающий домен, обычно не будет связывать другие антигены. В некоторых вариантах реализации, захватывающий реагент имеет K_d , равную или меньшую 10^{-9} М, 10^{-10} М или 10^{-11} М для его партнера по связыванию (например, антигена). В некоторых вариантах реализации у захватывающего реагента K_a для его партнера по связыванию больше или равно 10^9 М⁻¹.

[00100] Интактные антитела, также известные как иммуноглобулины, обычно представляют собой тетрамерные гликозилированные белки, состоящие из двух легких (L) цепей приблизительно 25 кДа каждая и двух тяжелых (H) цепей приблизительно 50 кДа каждая. В антителах существуют два типа легкой цепи, называемые лямбда и каппа. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелых цепей иммуноглобулины делятся на пять основных классов: A, D, E, G и M, и некоторые из них могут быть дополнительно разделены на подклассы (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Каждая легкая цепь состоит из N-концевого переменного (V) домена (VL) и константного (C) домена (CL). Каждая тяжелая цепь состоит из N-концевого V-домена (VH), трех или четырех C-доменов (CH) и шарнирной области. Домен CH, наиболее проксимальный к VH, обозначен как CH1. Домены VH и VL состоят из четырех областей относительно консервативных последовательностей, называемых каркасными областями (FR1, FR2, FR3 и FR4), которые образуют каркас для трех областей гипервариабельных последовательностей (определяющие комплементарность области, CDR). CDR содержат большинство остатков, ответственных за специфические взаимодействия антитела или

антигенсвязывающего белка с антигеном. CDR обозначаются как CDR1, CDR2 и CDR3. Соответственно, компоненты CDR тяжелой цепи обозначаются как H1, H2 и H3, а компоненты CDR легкой цепи обозначаются как L1, L2 и L3. CDR3 представляет собой самый большой источник молекулярного разнообразия в пределах сайта связывания антитела или антигенсвязывающего белка. Например, H3 может состоять из двух аминокислотных остатков или более 26 аминокислот. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны в данной области техники. Для обзора структуры антител см. *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Eds. Harlow et al., 1988. Специалист в данной области техники поймет, что каждая структура субъединицы, например, структура CH, VH, CL, VL, CDR и/или FR, содержит активные фрагменты. Например, активные фрагменты могут состоять из части субъединицы VH, VL или CDR, которая связывает антиген, то есть антигенсвязывающего фрагмента, или части субъединицы CH, которая связывается с и/или активирует Fc-рецептор и/или комплемент.

[00101] В дополнение к фрагментам, описанным в данном документе, неограничивающие примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенспецифическое антитело», используемым в данном документе, включают: (i) фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab')₂, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) фрагмент dAb, который состоит из домена VH; и (vi) выделенную CDR. Кроме того, хотя два домена фрагмента Fv, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть рекомбинантно соединены синтетическим линкером, создавая единую белковую цепь, в которой домены VL и VH соединяются в пары с образованием одновалентных молекул (известная как одноцепочечное Fv (scFv)). Наиболее часто используемый линкер представляет собой пептид из 15 остатков (Gly4Ser)₃, но в данной области также известны другие линкеры. Одноцепочечные антитела также охватываются терминами «антитело или антигенсвязывающий белок» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела. Антитело также может представлять собой поликлональное антитело, моноклональное антитело, химерное антитело, антигенсвязывающий фрагмент, фрагмент Fc, одноцепочечные антитела или любые их производные.

[00102] Эти антитела могут быть получены с использованием обычных методик, известных специалистам в данной области техники и описанных в данном документе, и фрагменты используются таким же образом, как и интактные антитела.

Разнообразие антител создается множеством генов зародышевой линии, кодирующих переменные домены, и множеством соматических событий. Соматические события включают рекомбинацию переменных генных сегментов с разнообразием (D) и присоединением (J) генных сегментов для образования полного домена VH, а также рекомбинацию переменных и присоединяющихся генных сегментов для создания полного домена VL. Сам процесс рекомбинации неточен, что приводит к потере или добавлению аминокислот в соединениях V(D)J. Эти механизмы разнообразия возникают в развивающихся В-клетках до воздействия антигена. После антигенной стимуляции экспрессированные гены антител в В-клетках претерпевают соматическую мутацию. На основании расчетного количества сегментов генов зародышевой линии, случайной рекомбинации этих сегментов и случайного спаривания VH-VL может быть получено до $1,6 \times 10^7$ различных антител (Fundamental Immunology, 3rd ed. (1993), ed. Paul, Raven Press, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк). Когда принимаются во внимание другие процессы, которые вносят вклад в разнообразие антител (например, соматическая мутация), считается, что может быть образовано более 1×10^{10} различных антител (Immunoglobulin Genes, 2nd ed. (1995), eds. Jonio et al., Academic Press, Сан-Диего, Калифорния). Из-за множества процессов, вовлеченных в создание разнообразия антител, маловероятно, что независимо полученные моноклональные антитела с одинаковой антигенной специфичностью будут иметь идентичные аминокислотные последовательности.

[00103] Молекулы антитела или антигенсвязывающего белка, способные специфически взаимодействовать с антигенами, эпитопами или другими молекулами, описанными в данном документе, могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Например, моноклональные антитела можно получить путем создания гибридом в соответствии с известными методами. Гибридомы, образованные таким образом, затем могут быть подвергнуты скринингу с использованием стандартных методов, таких как твердофазный иммуоферментный анализ (ИФА) и биосенсорный анализ, для идентификации одной или более гибридом, продуцирующих антитело, которое специфически взаимодействует с интересующей молекулой или соединением.

[00104] В качестве альтернативы получению гибридом, секретирующих моноклональные антитела, моноклональное антитело к полипептиду может быть идентифицировано и выделено путем скрининга библиотеки рекомбинантных комбинаторных иммуноглобулинов (например, библиотеки фагового дисплея антител) с полипептидом, описанным в данном документе, с целью выделения таким образом членов библиотеки иммуноглобулинов, которые связываются с полипептидом. Способы и

коммерчески доступные наборы для создания и скрининга библиотек фаговых дисплеев хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме того, в литературе можно найти примеры методов и реагентов, особенно подходящих для использования при создании и скрининге библиотек отображения антител или антигенсвязывающих белков. Таким образом, описанные в данном документе эпитопы можно использовать для скрининга других антител, которые можно использовать в терапевтических, диагностических или исследовательских целях.

[00105] Введение, композиции и наборы, содержащие антитела

[00106] Принимая во внимание, что выделенное антитело связывает эпитоп на белке клаудине 6 или другом белке, описанном в данном документе, и проявляет *in vitro* и/или *in vivo* ингибирующую клаудин 6 или терапевтическую активность, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты способны ингибировать функцию клаудина 6, подходят как терапевтические, так и профилактические средства для лечения или профилактики патологических состояний, связанных с клаудином 6, у людей и животных. Эти патологические состояния включают, но не ограничиваются ими, доброкачественные и метастатические формы онкологического заболевания, например, онкологического заболевания яичников (например, карциному яичников), онкологического заболевания репродуктивной системы (онкологического заболевания молочной железы, онкологического заболевания шейки матки, онкологического заболевания яичек, онкологического заболевания матки и злокачественного новообразования плаценты), онкологического заболевания легких, онкологического заболевания желудка, онкологического заболевания печени, онкологического заболевания поджелудочной железы, онкологического заболевания желчных протоков, онкологического заболевания мочевого пузыря, онкологического заболевания почек, онкологического заболевания толстой кишки, онкологического заболевания тонкой кишки, онкологического заболевания кожи, онкологического заболевания головы и шеи, саркому, или герминогенных опухолей, среди прочего.

[00107] В некоторых вариантах реализации, способы включают введение терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более моноклональных антител или антигенсвязывающих фрагментов антител, описанных в данном документе, предрасположенному субъекту или субъекту, у которого наблюдается состояние, при котором, как известно, клаудин 6 вызывает наблюдаемую патологию. Может быть введена любая активная форма антитела, включая, но не ограничиваясь ими, фрагменты Fab и F(ab')₂.

[00108] В данном контексте патология, связанная с клаудином 6, относится к патологическим состояниям, которые вызваны функцией или aberrантной функцией рецептора клаудина 6. Эти патологические состояния включают, но не ограничиваются ими, доброкачественные и метастатические формы онкологического заболевания, например, онкологического заболевания яичников (например, карциному яичников), онкологического заболевания репродуктивной системы (онкологического заболевания молочной железы, онкологического заболевания шейки матки, онкологического заболевания яичек, онкологического заболевания матки и злокачественного новообразования плаценты), онкологического заболевания легких, онкологического заболевания желудка, онкологического заболевания печени, онкологического заболевания поджелудочной железы, онкологического заболевания желчных протоков, онкологического заболевания мочевого пузыря, онкологического заболевания почек, онкологического заболевания толстой кишки, онкологического заболевания тонкой кишки, онкологического заболевания кожи, онкологического заболевания головы и шеи, саркомы, герминогенных опухолей, и тому подобное.

[00109] В некоторых вариантах реализации, используемые антитела совместимы с видами-реципиентами, так что иммунный ответ на MAb не приводит к неприемлемо короткому периоду полужизни в кровотоке или не вызывает иммунный ответ на MAb у субъекта. В некоторых вариантах реализации, вводимые MAb проявляют некоторые вторичные функции, такие как связывание с рецепторами Fc субъекта и активация механизмов антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC).

[00110] Лечение индивидуумов может включать введение терапевтически эффективного количества описанных в данном документе антител. Антитела могут быть предоставлены в наборе, как описано ниже. Антитела можно использовать или вводить отдельно или в смеси с другим терапевтическим, анальгетическим или диагностическим средством. При предоставлении пациенту антитела или его фрагмента, способного связываться с клаудином 6, или антитела, способного защищать от клаудина 6, патологии у пациента-реципиента, дозировка вводимого агента будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст пациента, вес, рост, пол, общее состояние здоровья, предыдущая история болезни и т.д.

[00111] Подходящие носители, их состав и упаковка описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st ed., Troy, D. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2005) Chapters 40 and 41). Для контроля продолжительности действия могут использоваться дополнительные фармацевтические методы. Препараты с контролируемым высвобождением могут быть получены путем использования полимеров

также может быть подходящим для состава для инъекций. В некоторых вариантах реализации состав для инъекций является стерильным. В некоторых вариантах реализации состав для инъекций не содержит пирогенов. В некоторых вариантах реализации состав не содержит других антител, которые связываются с другими антигенами, кроме антигена, описанного в данном документе.

[00114] Антитело, способное лечить патологическое состояние, связанное с активностью клаудина 6, или использовать для лечения патологии, связанной с клаудином 6, предназначено для предоставления субъектам в количестве, достаточном, чтобы повлиять на уменьшение, разрешение или облегчение симптомов или патологии, связанных с клаудином 6. Такая патология включает доброкачественное новообразование или метастатическое онкологическое заболевание, например, онкологическое заболевание яичников (например, карциному яичников), онкологическое заболевание репродуктивной системы (онкологическое заболевание молочной железы, шейки матки, яичек, матки или плаценты), онкологическое заболевание легких, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание печени, онкологическое заболевание поджелудочной железы, онкологическое заболевание желчных протоков, онкологическое заболевание мочевого пузыря, онкологическое заболевание почек, онкологическое заболевание толстой кишки, онкологическое заболевание тонкой кишки, онкологическое заболевание кожи, онкологическое заболевание головы и шеи, саркому или герминогенную опухоль у субъекта.

[00115] Говорят, что количество является достаточным или «терапевтически эффективным количеством», чтобы «повлиять» на уменьшение симптомов, если дозировка, способ введения и схема введения агента достаточны, чтобы повлиять на такой ответ. Ответы на введение антител могут быть измерены путем анализа пораженных тканей, органов или клеток субъекта с помощью методов визуализации или анализа *ex vivo* образцов ткани. Агент является физиологически значимым, если его присутствие приводит к заметному изменению физиологии пациента-реципиента. В некоторых вариантах реализации, количество представляет собой терапевтически эффективное количество, если оно представляет собой количество, которое может быть использовано для лечения, облегчения или предотвращения доброкачественного новообразования и метастатических форм онкологического заболевания, например, онкологического заболевания яичников (например, карциному яичников), онкологического заболевания репродуктивной системы (онкологического заболевания молочной железы, онкологического заболевания шейки матки, онкологического заболевания яичек, онкологического заболевания матки и злокачественного новообразования плаценты),

онкологического заболевания легких, онкологического заболевания желудка, онкологического заболевания печени, онкологического заболевания поджелудочной железы, онкологического заболевания желчных протоков, онкологического заболевания мочевого пузыря, онкологического заболевания почек, онкологического заболевания толстой кишки, онкологического заболевания тонкой кишки, онкологического заболевания кожи, онкологического заболевания головы и шеи, саркомы, или герминогенных опухолей, например, но не ограничиваясь этим, путем модуляции функции клаудина 6, опосредованной клаудином 6 регуляции целостности плотного контакта и т.п. В некоторых вариантах реализации, антитело или терапевтическое средство не связывается с другими белками клаудинами, такими как, но не ограничиваясь ими, клаудин 9, клаудин 3 и/или клаудин 4. В некоторых вариантах реализации, антитело специфично для клаудина 6.

[00116] Антитела могут быть составлены в соответствии с известными способами получения фармацевтически полезных композиций, посредством которых эти материалы или их функциональные производные объединяются в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Лечение может проводиться по схеме введения однократной дозы или по схеме введения многократных доз, в которой первичный курс лечения может состоять из 1-10 отдельных доз с последующими другими дозами, вводимыми с последующими интервалами времени, необходимыми для поддержания или усиления ответа, например, через 1-4 месяца для второй дозы и, если необходимо, последующих доз через несколько месяцев. Примеры подходящих графиков лечения включают: (i) 0, 1 месяц и 6 месяцев, (ii) 0, 7 дней и 1 месяц, (iii) 0 и 1 месяц, (iv) 0 и 6 месяцев или другие графики, достаточные для вызывания желаемых реакций, которые, как ожидается, уменьшат симптомы заболевания или уменьшат тяжесть заболевания.

[00117] Также предлагаются наборы, которые могут быть полезны для выполнения описанных в данном документе вариантов реализации. Настоящие наборы включают первый контейнер, содержащий или упакованный вместе с описанными выше антителами. Указанный набор также может включать другой контейнер, содержащий или упакованный в ассоциирующий раствор, необходимый или удобный для выполнения вариантов реализации. Указанные контейнеры могут быть стеклянными, пластиковыми или сделанными из фольги, и представлять собой флакон, бутылку, пакет, тюбик, мешок и т.д. Указанный набор также может содержать информацию в письменной форме, такую как процедуры для выполнения вариантов реализации или аналитическую информацию, такую как количество реагента, содержащегося в первом контейнере. Указанный

контейнер может быть в другом контейнерном устройстве, например, коробке или мешке вместе с информацией в письменной форме.

[00118] Еще один аспект, предусмотренный в данном документе, представляет собой набор для обнаружения белка клаудина 6 в биологическом образце. Набор включает контейнер, содержащий одно или более антител, которые связывают эпитоп белка клаудина 6, и инструкции по использованию антитела с целью связывания с белком клаудином 6 для образования иммунологического комплекса и обнаружения образования иммунологического комплекса таким образом, чтобы присутствие или отсутствие иммунологического комплекса коррелировало с присутствием или отсутствием белка клаудина 6 в образце. Примеры контейнеров включают многолуночные планшеты, которые позволяют одновременно обнаруживать белок клаудин 6 в нескольких образцах.

[00119] В некоторых вариантах реализации предусмотрены антитела, которые связываются с белком клаудином 6. В некоторых вариантах реализации предлагаются антитела, такие как моноклональное антитело или ScFv, которые связываются с эпитопом на клаудине 6, связывающие остатки которого включают T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, который включает остатки E48, D68, P74, D76 и R158 клаудина 6. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, который включает остатки T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156 и R158 клаудина 6. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, который включает остатки N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156 и R158 клаудина 6. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с эпитопом клаудина 6, который включает остатки E48, Y67, Q156 и R158 клаудина 6. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с эпитопом клаудина 6, который включает остаток Q156.

[00120] В некоторых вариантах реализации антитело выделяют. В некоторых вариантах реализации, антитело специфически связывается. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с белком клаудином 6, который упакован правильным образом. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с белком клаудином 6 в клеточной мембране. В некоторых вариантах реализации, антитело связывается с белком клаудином 6, который находится в клеточной мембране интактной клетки. В некоторых вариантах реализации, антитело ингибирует или нейтрализует функцию белка клаудина 6. Используемый в данном документе термин «нейтрализовать» означает, что активность или функция белка ингибируются. В некоторых вариантах реализации, антитело

ингибирует регуляцию целостности плотного контакта с помощью клаудина 6. В некоторых вариантах реализации, антитело используется в качестве нацеливающего фрагмента для доставки другого терапевтического средства к клеткам, экспрессирующим (например, опухолевые клетки) к клаудину 6. В некоторых вариантах реализации, антитело к клаудину 6 является частью мультиспецифического терапевтического средства, где одна часть молекулы связывается с клаудином 6, а другая часть терапевтического средства связывается с другой мишенью. В некоторых вариантах реализации, другая часть представляет собой CD3-связывающую молекулу (например, антитело к CD3) или другую молекулу, которая способствует ADC, ADCC или CAR-T-терапии. Ингибирование может быть полным или частичным. В некоторых вариантах реализации, активность или функция белка ингибируется по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99%. Процент ингибирования может быть основан на функции или активности белка в отсутствие антитела. В некоторых вариантах реализации, антитело ингибирует взаимодействия или функции, которым способствует клаудин 6.

[00121] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит последовательность, как предусмотрено в данном документе, или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации, антитело содержит CDR тяжелой цепи или его антигенсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе. Тяжелая цепь может представлять собой одну или более тяжелых цепей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации, антитело содержит легкую цепь или ее антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе.

[00122] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы лечения, ингибирования или ослабления патологии, связанной с клаудином 6. В некоторых вариантах реализации, указанные способы включают введение антитела, описанного в данном документе, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе, субъекту для лечения, подавления или облегчения патологии, связанной с клаудином 6. В некоторых вариантах реализации патология представляет собой доброкачественное новообразование или метастатическое онкологическое заболевание, например, онкологическое заболевание яичников (например, карциному яичников), онкологическое заболевание репродуктивной системы (онкологическое заболевание молочной железы, шейки матки, яичек, матки, эндометрия или плаценты), онкологическое заболевание легких, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание печени, онкологическое заболевание поджелудочной железы, онкологическое заболевание желчных протоков, онкологическое заболевание мочевого пузыря, онкологическое заболевание почек, онкологическое заболевание толстой кишки,

онкологическое заболевание тонкой кишки, онкологическое заболевание легких (например, аденокарцинома легких), онкологическое заболевание кожи, онкологическое заболевание головы и шеи, саркому или герминогенную опухоль.

[00123] В некоторых вариантах реализации, антитела, представленные в данном документе, вводят субъекту в виде молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело. В некоторых вариантах реализации, молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу ДНК, РНК или молекулу мРНК, кодирующую антитело. Молекула нуклеиновой кислоты может быть доставлена в любой форме, подходящей для экспрессии *in vivo*, такой как вирусный вектор, плаزمид, линейная молекула нуклеиновой кислоты и т.п. В некоторых вариантах реализации, антитело, продуцируемое молекулой нуклеиновой кислоты, может функционировать как вакцина или циркулирующее антитело, которое используется для идентификации и уничтожения клеток, экспрессирующих клаудин 6. Экспрессия антитела может быть пролонгируемой или контролируемой стимуляцией. Без привязки к какой-либо теории, в некоторых вариантах реализации, субъект, у которого развивается онкологическое заболевание, которое экспрессирует клаудин 6, будет лечиться циркулирующим антителом, которое распознает раковую клетку. Таким образом, в некоторых вариантах реализации антитело, доставляемое молекулой нуклеиновой кислоты, может быть использовано для лечения или предотвращения роста онкологического заболевания. В некоторых вариантах реализации, молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело, интегрирована в геном клетки субъекта, так что экспрессия является постоянной. Примеры вирусных векторов, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, AAV, AV, ретровирусные векторы, которые интегрируются в геном, и т.п.

[00124] В некоторых вариантах реализации представлены способы обнаружения присутствия или отсутствия клаудина 6 в образце, причем способ включает приведение образца в контакт с одним или более антителами, описанными в данном документе, с обнаружением связывания этого антитела с антигеном клаудином 6. В некоторых вариантах реализации обнаружение связывания указывает на присутствие антигена клаудина 6; или отсутствие обнаружения связывания с антигеном клаудином 6 указывает на отсутствие антигена клаудина 6. Обнаружение может быть выполнено любым известным методом, например с использованием биосенсора, ИФА, сэндвич-анализа и т.п. Однако в некоторых вариантах реализации способ включает определение присутствия белка в неденатурирующих условиях. Неденатурирующие условия можно использовать так, чтобы интересующий белок обнаруживался в его нативной или правильно свернутой форме.

[00125] В некоторых вариантах реализации предусмотрены способы идентификации тестируемого антитела, которое связывается с эпитопом на белке клаудине 6, при этом способ включает приведение тестируемого антитела в контакт с эпитопом на белке клаудине 6 и определение того, связывается ли тестируемое антитело с эпитопом. В некоторых вариантах реализации, определение включает определение того, связывается ли тестируемое антитело с белком и конкурентно ингибируется антителом, содержащим последовательность, представленную в данном документе. В некоторых вариантах реализации, определение включает мутацию одного или более остатков эпитопа или белка, и определение связывания тестируемого антитела с мутированным эпитопом, при этом, если мутация снижает связывание тестируемого антитела по сравнению с немутантным эпитопом, тестируемое антитело считается связанным с этим эпитопом.

[00126] В некоторых вариантах реализации предлагаются способы индукции иммунного ответа против антигена клаудина 6, при этом способы включают введение антигена клаудина 6 субъекту в условиях, достаточных для индукции иммунного ответа. В некоторых вариантах реализации, антиген клаудин 6 доставляется в виде молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей антиген клаудин 6. Как обсуждается в данном документе, в некоторых вариантах реализации способы включают введение субъекту липочастицы, содержащей антиген клаудин 6, для индукции иммунного ответа. В некоторых вариантах реализации выделяют антитела, продуцируемые иммунным ответом. Затем антитела можно клонировать, выделять и/или иным образом модифицировать, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации, субъект представляет собой курицу.

[00127] В некоторых вариантах реализации способов, представленных в данном документе, антитело представляет собой любое антитело или его фрагмент, как предусмотрено в данном документе.

[00128] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит последовательность V_H и V_L , как показано в следующей таблице:

ID Ab IM	V_H	V_L
136	AVTLDESGGGLQTPGGVLSLVCKASG FSFSSYDMGWVRQAPGKGLEWVASIY SSASSTYYAPAVKGRATITRDNGQSTV RLQLNNLRAEDTGTYCAKAAGR TY RGWATYIADSIDAWGHGTEVIVSS (SEQ ID NO: 2)	ALTQPSSVSANPGESVEITCSGDSSW YGYGWYQKSPGSAPVTLIYESGKR PSDIPSRFSGSTSGSTATLTITGVQAD DEAVYYCGSADSNSIGIFGAGTTLTV L (SEQ ID NO: 3)

171	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKASG FDFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGI GSTGSSTGYGPAVKGRATISRDNQST LRLQLNNLRAEDTAIYYCAKSVGNNGN SWSGYIATSIDAWGHGTEVIVSS (SEQ ID NO: 4)	ALTQPSSVSANLGGTVKLTCSGGSSG YGWYQQKSPGSAPVTVIYSNDKRPS DIPSRFSGSLSGSTGTLTITGVQADDE AVYFCGSTDNSYVGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 5)
172	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKGSG FSISSYTMQWVRQAPGKGLEWVAGIY SGSRYYGAAVQGRATISRDNQSTV RLQLNNLRAEDTGTYCAKSSYCTA WTGCDVYAGGSIDAWGHGTEVIVSS (SEQ ID NO: 6)	ALTQPSSVSATPGGTVEITCSGDSSD DGSYYYGWYQQKSPGSAPVTVIYSN DKRPSSIPSRFSGSASGSTATLTITGV QADDEAVYFCGSYDSSTGIFGAGTTL TVL (SEQ ID NO: 7)
173	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKASG FTFSSYSMFVRRAPGKGLEWVAGID SGSTTFYGSVAVKGRATISRDNQSTVR LQLNNLRAEDTATYYCAKDAYGYCG WSGCSADSIDAWGHGTEVIVSS (SEQ ID NO: 8)	ALTQPSSVSANPGGTVEITCSGGNNY YGWYQQKSPGSAPVTVIYYNDKRPS DIPSRFSGSKSGSTGTLTITGVQADDE AVYFCGGWDSSGGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 9)
179	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGF SFSSYDMGWVRQAPGKGLEWVASIYS SASSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKAAGR TYR GWATYIADSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDSS WYGYGWYQQKPGQAPVLVIYESGK RPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQA EDEADYYCGSADSNSIGIFGGGTKLT VL (SEQ ID NO: 11)
180	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGF DFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGIG STGSSTGYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNNGN SWSGYIATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSS GYGWYQQKPGQAPVLVIYSNDKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSTDNSYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 13)
181	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGF SISSYTMQWVRQAPGKGLEWVAGIYS GSRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKSSYCTAWT GCDVYAGGSIDAWGQGTLVTVSS	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDD GSYYYGWYQQKPGQAPVLVIYSND KRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQ AEDEADYYCGSYDSSTGIFGGGTKLT VL (SEQ ID NO: 15)

	(SEQ ID NO: 14)	
182	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYS MFWRQAPG KGLEWVAGIDS GSTTFY ADSVKGRFTISR DNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKDAYGYCG WSGCSADSIDAWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 16)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGN NYYGWYQQKPGQAPVLVIYYNDKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEADYYCGGWDSSGGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 17)
271	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVAGISS SGRYTGY ADSVKGRFTISR DNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNNGN SWSGYIATSIDAWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 18)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSG SYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 19)
272	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWRQAPG KGLEWVAGISS SGRYTGY ADSVKGRFTISR DNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNNGN SWSGYIATSIDAWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 20)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSG SYGWYQQKPGQAPVTVIYGTNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 21)
CH- HAM F5- 1HA Q	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVAGISS SGRYTGY ADSVKGRFTISR DNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNNGN SWSGYVATSIDAWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 103)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSG SYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 104)
CH- HAM F5- 1HBF	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWRQAPG KGLEWVAGISS SGRYTGY ADSVKGRFTISR DNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGV SWSGYVATSIDAWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 105)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSG LYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 106)
CH- HAM F5-	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWRQAPG KGLEWVAGISS SGRYTGY ADSVKGRFTISR DNSKNTL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSG LYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE

1HB G	YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGV SWSGYVATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 107)	ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 108)
CH- HAM F5- 1HFJ	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISS SGRYTGYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGV SWSGYVATSIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 109)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSG LYGWYQQKPGQAPVLVIYG TNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQA EDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 110)
CH- HAM F5- 1HEP	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISS SGRYTGYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGV SWSGYVATSLDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 111)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSG LYGWYQQKPGQAPVLVIYG TNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQA EDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 112)
CH- HAM F5- 1HFB	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISS SGRYTGYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGV SWSGYVATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSG SYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQA EDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 114)
CH- HAM F5- 1HHR	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISS SGRYTGYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGV SWSGYVATSLDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 115)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSG SYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQA EDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 116)
CH- HAM F5- 1HHP	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF TFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISS SGRYTGYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGV SWSGYVATSLDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 117)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSG SYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQA EDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 118)
CH-	EVQLLES GGGLVQP GGSRLR LSCAASGF	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSG

HAM F5- 1HG T	TFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISS SGRYTGYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGV SWSGYVATSLDVWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 119)	LYGWYQQKPGQAPV LVIYGTNKRPS GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSNDASTNAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 120)
35- N1F0 9- 1HA	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVAGIGS SGIYTHYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKSPGDS DW CGWAGYGIYSCR VAGFIDAWGQGL VTVSS (SEQ ID NO: 121)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGY NGHYGWYQQKPGQAPV LVIYGTNK RPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQA EDEADYYCGGYDSSAGIFGGGTKLT VL (SEQ ID NO: 122)
35- N2H0 7- 1HA	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVAGIY SSGSYTFYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTGYCD WSGWCYSGAANIDAWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 123)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSG SYGYYGWYQQKPGQAPV LVIYGTN KRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQ AEDEADYYCGSEDSSSGAGIFGGGT KLTVL (SEQ ID NO: 124)

[00129] Как предусмотрено в данном документе, также предлагаются варианты любой из описанных в данном документе последовательностей. Например, в некоторых вариантах реализации также предлагаются пептиды, которые составляют по меньшей мере или около 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. В некоторых вариантах реализации, белок, содержащий последовательность, которая по меньшей мере или около на 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична таким последовательностям, раскрытым в данном документе. В некоторых вариантах реализации, последовательности или варианты содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 замены по сравнению с последовательностями, предложенными в данном документе. В некоторых вариантах реализации, замена представляет собой консервативную замену. В некоторых вариантах реализации, мутация или замена происходит в каркасной области легкой цепи или тяжелой цепи. В некоторых вариантах реализации, замена осуществляется в областях CDR, таких как CDR1, CDR2 или CDR3. В некоторых вариантах реализации, мутация или замена находится в CDR1, а не в CDR2 или CDR3. В некоторых вариантах реализации, тяжелая цепь содержит замены или изменения в каркасной области, а не в областях CDR, как представлено в данном документе. В некоторых вариантах реализации предложены белки тяжелой цепи, причем последовательность по меньшей мере или около на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, при условии, что последовательность включает первую аминокислотную последовательность или первую CDR, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143 или 145; вторую аминокислотную последовательность или вторую CDR, выбранную из группы, состоящей из: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144 или 146; и третью аминокислотную последовательность или третью CDR, выбранную из группы, состоящей из: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97. Таким образом, в некоторых вариантах реализации CDR тяжелых цепей не являются вариантами представленных в данном документе.

[00130] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит V_H , содержащую последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121 или SEQ ID NO: 123, или ее вариант.

[00131] В некоторых вариантах реализации предложены белки легкой цепи, в которых последовательность по меньшей мере или около на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122 или SEQ ID NO: 124, при условии, что последовательность включает первую аминокислотную последовательность или первую CDR, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; вторую аминокислотную последовательность или вторую CDR, выбранную из группы, состоящей из: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99; и третью аминокислотную последовательность или третью CDR, выбранную из группы, состоящей из: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94. Таким образом, в некоторых вариантах реализации CDR тяжелых цепей не являются вариантами представленных в данном документе.

[00132] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит V_L , содержащую последовательность SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID

NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122 или SEQ ID NO: 124, или ее вариант.

[00133] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит V_H и V_L цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 и SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 и SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 и SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 103 и SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 и SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107 и SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 и SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111 и SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113 и SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115 и SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 и SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119 и SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 и SEQ ID NO: 122 или SEQ ID NO: 123, и SEQ ID NO: 123.

[00134] В некоторых вариантах реализации, последовательность по меньшей мере на 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% гомологична или идентична последовательности, представленной в данном документе, которая включает последовательности V_H , V_L , и/или CDR, представленные в данном документе. Последовательности также могут быть вариантом, если они имеют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 замен, делеций или вставок. В некоторых вариантах реализации, замена (мутация) представляет собой консервативную замену.

[00135] В некоторых вариантах реализации CDR пептидов или антител следующие:

ID #	LCDR1	LCDR 2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
13 6	CSGDSSWY GYG (SEQ ID NO: 22)	IYESG KRP (SEQ ID NO: 23)	CGSADSN SIGIF (SEQ ID NO: 24)	GFSFSSY DMGWV (SEQ ID NO: 25)	VASIYSSA SSTYYA (SEQ ID NO: 26)	CAKAAGRTRYRGW ATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27)
17 1	CSGGSSGY G (SEQ ID NO: 28)	IYSN DKRP (SEQ ID	CGSTDNS YVGIF (SEQ ID NO: 30)	GDFDFSSY AMNWV (SEQ ID NO: 31)	VAGIGSTG SSTGYG (SEQ ID NO: 32)	CAKSVGNGNSWS GYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)

		NO: 29)				
17 2	CSGDSSDD GSYYYG (SEQ ID NO: 34)	IYSN DKRP (SEQ ID NO: 29)	CGSYDSS TGIF (SEQ ID NO: 36)	GFSISSYT MQWV (SEQ ID NO: 37)	VAGIYSGS RTYYG (SEQ ID NO: 38)	CAKSSYCTAWTGC DVIYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39)
17 3	CSGGNNY YG (SEQ ID NO: 40)	IYYN DKRP (SEQ ID NO: 41)	CGGWDS SGGIF (SEQ ID NO: 42)	GFTFSSYS MFWV (SEQ ID NO: 43)	VAGIDSGS TTFYG (SEQ ID NO: 44)	CAKDAYGYCGWS GCSADSIDA (SEQ ID NO: 45)
17 9	CSGDSSWY GYG (SEQ ID NO: 22)	IYESG KRP (SEQ ID NO: 23)	CGSADSN SIGIF (SEQ ID NO: 24)	GFSFSSY DMGWV (SEQ ID NO: 25)	VASIYSSA SSTYYA (SEQ ID NO: 26)	CAKAAGRTRYRGW ATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27)
55	CSGGSSGY G (SEQ ID NO: 28)	IYSN DKRP (SEQ ID NO: 29)	CGSTDNS YVGIF (SEQ ID NO: 30)	GDFDSSY AMNWV (SEQ ID NO: 31)	VAGIGSTG SSTGYA (SEQ ID NO: 46)	CAKSVGNGNSWS GYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)
18 1	CSGDDGSY YYG (SEQ ID NO: 47)	IYSN DKRP (SEQ ID NO: 29)	CGSYDSS TGIF (SEQ ID NO: 36)	GFSISSYT MQWV (SEQ ID NO: 37)	VAGIYSGS RTYYA (SEQ ID NO: 48)	CAKSSYCTAWTGC DVIYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39)
18 2	CSGGNNY YG (SEQ ID	IYYN DKRP	CGGWDS SGGIF	GFTFSSYS MFWV	VAGIDSGS TTFYA	CAKDAYGYCGWS GCSADSIDA (SEQ

	NO: 40)	(SEQ ID NO: 41)	(SEQ ID NO: 42)	(SEQ ID NO: 43)	(SEQ ID NO: 49)	ID NO: 45)
27 1	CSGGSGSY G (SEQ ID NO: 50)	IYGT NKR (SEQ ID NO: 51)	CGSADSS TNAGIF (SEQ ID NO: 52)	GFTFSSY AMSWV (SEQ ID NO: 53)	VAGISSSG RYTG (SEQ ID NO: 54)	CAKSVGNGNSWS GYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)
27 2	CSGGSGSY G (SEQ ID NO: 50)	IYGT NKR (SEQ ID NO: 51)	CGSADSS TNAGIF (SEQ ID NO: 52)	GFTFSSY AMNWV (SEQ ID NO: 55)	VAGISSSG RYTG (SEQ ID NO: 54)	CAKSVGNGNSWS GYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)

[00136] В некоторых вариантах реализации CDR пептидов или антител следующие:

ID#	HCD R1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR 2	LCDR3
VH- CH- HAM F5- 1HU	SYA MS (SEQ ID NO: 56)	GISSSGRYT GYADSVK (SEQ ID NO: 125)	SVGNGNSWSGYIATSI DA (SEQ ID NO: 57)	SGGSGSY G (SEQ ID NO: 58)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HA Q	SYA MS (SEQ ID NO: 56)	GISSSGRYT GYADSVK (SEQ ID NO: 125)	SVGNGNSWSGYVAT SIDA (SEQ ID NO: 61)	SGGSGSY G (SEQ ID NO: 58)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-	SYA	GISSSGRYT	SVGSGVSWSGYVATS	SAGSGLY	GTN	GSADSS

CH-HAM F5-1HBF	MN (SEQ ID NO: 62)	GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	IDA (SEQ ID NO: 63)	G (SEQ ID NO: 64)	KRPS (SEQ ID NO: 59)	TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAM F5-1HBG	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSWSGYVAT SIDA (SEQ ID NO: 65)	SAGSGLY G (SEQ ID NO: 64)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAM F5-1HFJ	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSWSGYVAT SIDV (SEQ ID NO: 66)	SAGSGLY G (SEQ ID NO: 64)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAM F5-1HEP	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSWSGYVATS LDA (SEQ ID NO: 67)	SAGSGLY G (SEQ ID NO: 64)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAM F5-1HFB	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSWSGYVAT SIDA (SEQ ID NO: 65)	SGGSGSY G (SEQ ID NO: 58)	GTY KRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAM F5-1HHR	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSWSGYVAT SLDV (SEQ ID NO: 126)	SGGSGSY G (SEQ ID NO: 58)	GTY KRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)

VH- CH- HAM F5- 1HHP	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSWSGYVATS LDV (SEQ ID NO: 69)	SGGSGSY G (SEQ ID NO: 58)	GTY KRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HGT	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSWSGYVATS LDV (SEQ ID NO: 69)	SAGSGLY G (SEQ ID NO: 64)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSNDAS TNAGI (SEQ ID NO: 70)
VH- 35- N1F0 9- 1HA	SYG MS (SEQ ID NO: 71)	GIGSSGIYTH YADSVKG (SEQ ID NO: 72)	SPGDSDWCGWAGYG IYSCRVAGFIDA (SEQ ID NO: 73)	SGGYNGH YG (SEQ ID NO: 74)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GGYDSS AGI (SEQ ID NO: 75)
VH- 35- N2H0 7- 1HA	GYA MS (SEQ ID NO: 76)	GIYSSGSYTF YADSVKG (SEQ ID NO: 77)	GTGYCDWSGWCYSG AANIDA (SEQ ID NO: 78)	SGGSGSY G (SEQ ID NO: 58)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSEDSS SGAGI (SEQ ID NO: 79)
VH- 30- 08F12 -1CA	SYD MG (SEQ ID NO: 80)	SIYSSASSTY YAPAVKG (SEQ ID NO: 81)	AAGRTRYRGWATYIA DSIDA (SEQ ID NO: 82)	SGDSSWY GYG (SEQ ID NO: 83)	ESGK RPS (SEQ ID NO: 84)	GSADSN SIGI (SEQ ID NO: 85)
VH- 30- 18G0 1- 1CA	SYA MN (SEQ ID NO:	GIGSTGSST GYGPAVKG (SEQ ID NO: 86)	SVGNGNSWSGYIATSI DA (SEQ ID NO: 57)	SGGSSGY G (SEQ ID NO: 87)	SNDK RPS (SEQ ID NO:	GSTDNS YVGI (SEQ ID NO: 89)

	62)				88)	
VH-30-19B0-6-1CA	SYT MQ (SEQ ID NO: 90)	GIYSGSRTY YGAAVQG (SEQ ID NO: 91)	SSYCTAWTGCDVYA GGSIDA (SEQ ID NO: 92)	SGDSSDD GSYYYG (SEQ ID NO: 93)	SNDK RPS (SEQ ID NO: 88)	GSYDSS TGI (SEQ ID NO: 94)
VH-30-20D10-1CA	SYS MF (SEQ ID NO: 95)	GIDSGSTTF YGSAVKG (SEQ ID NO: 96)	DAYGYCGWSGCSAD SIDA (SEQ ID NO: 97)	SGGNYY G (SEQ ID NO: 98)	YND KRPS (SEQ ID NO: 99)	GGWDS SGGI (SEQ ID NO: 100)
VH-CHA-MF5-1HQ	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYT GYADSVKG (SEQ ID NO: 101)	SVGNGNSWSGYIATSI DA (SEQ ID NO: 57)	SGGSGSY G (SEQ ID NO: 58)	GTN KRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSS TNAGI (SEQ ID NO: 60)
30-18G01-1HA	SYA MN (SEQ ID NO: 62)	GIGSTGSST GYADSVKG (SEQ ID NO: 102)	SVGNGNSWSGYIATSI DA (SEQ ID NO: 57)	SGGSSGY G (SEQ ID NO: 87)	SNDK RPS (SEQ ID NO: 88)	GSTDNS YVGI (SEQ ID NO: 89)

[00137] В некоторых вариантах осуществления изобретения цепь V_H содержит одну или более CDR, выбранных из таблиц, представленных в данном документе, или из группы, состоящей из: GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); AAGRITYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSN SIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25);

VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRTYYG (SEQ ID NO: 38); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRTYYA (SEQ ID NO: 48); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTGIA (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); VAGISSSGRYTGIA (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGIVK (SEQ ID NO: 101); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); SVGNGNSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61); SYAMN (SEQ ID NO: 62); SVGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63); GISSSGRYTGIVK (SEQ ID NO: 101); SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); SMGSGVSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66); SVGSGVSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67); SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); SMGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 126); SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); SYGMS (SEQ ID NO: 71); GIGSSGIYTHYADSVK (SEQ ID NO: 72); SPGDSWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA (SEQ ID NO: 73); GYAMS (SEQ ID NO: 76); GIYSSGSYTFYADSVK (SEQ ID NO: 77); GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO:

78); SYDMG (SEQ ID NO: 80); SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81); AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); SYTMQ (SEQ ID NO: 90); GIYSGSRYYYGAAVQG (SEQ ID NO: 91); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); SYSMF (SEQ ID NO: 95); GIDSGSTTFYGSVAVKG (SEQ ID NO: 96); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GIGSTGSSTGYADSVKG (SEQ ID NO: 102) или SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57).

[00138] В некоторых вариантах реализации, V_H состоит из CDR:

[00139] 1H. GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); и AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); или

[00140] 2H. GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

[00141] 3H. GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); и SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); или

[00142] 4H. GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); и DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); или

[00143] 5H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); и САКАAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); или

[00144] 6H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); и САКСVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

[00145] 7H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRYYYG (SEQ ID NO: 38); и САКССЫCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); или

[00146] 8H. GFTFSSYSMFVW (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); и САКDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); или

[00147] 9H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); и САКАAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); или

[00148] 10H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); и САКСVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

[00149] 11H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRYYYA (SEQ ID NO: 48); и САКССЫCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); или

[00150] 12H. GFTFSSYSMFVW (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); и САКDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); или

[00151] 13H. GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54); и САКСVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

- [00152] 14H. GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); VAGISSSGRYTG YA (SEQ ID NO: 54); и CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или
- [00153] 15H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или
- [00154] 16H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGNGNSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61); или
- [00155] 17H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63); или
- [00156] 18H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); или
- [00157] 19H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SMGSGVSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66); или
- [00158] 20H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGSGVSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67); или
- [00159] 21H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); или
- [00160] 22H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SMGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 126); или
- [00161] 23H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); или
- [00162] 24H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); или
- [00163] 25H. SYGMS (SEQ ID NO: 71); GIGSSGIYTHYADSVKG (SEQ ID NO: 72); и SPGDSDWCGWAGYGIYSCR VAGFIDA (SEQ ID NO: 73); или
- [00164] 26H. GYAMS (SEQ ID NO: 76); GIYSSGSYTFYADSVKG (SEQ ID NO: 77); и GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO: 78); или
- [00165] 27H. SYDMG (SEQ ID NO: 80); SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81); и AAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); или
- [00166] 28H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или
- [00167] 29H. SYTMQ (SEQ ID NO: 90); GIYSGSR TYYGAAVQG (SEQ ID NO: 91); и SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); или
- [00168] 30H. SYSMF (SEQ ID NO: 95); GIDSGSTTFYGS AVKG (SEQ ID NO: 96); и DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); или

[00169] 31H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

[00170] 32H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYADSVKG (SEQ ID NO: 102); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57).

[00171] В некоторых вариантах реализации, антитело содержит V_L, содержащую последовательность:

ID Ab IM	V _L
136	ALTQPSSVSANPGESVEITCSGDSSWYGYGWYQQKSPGSAPVTLIYESGK RPSDIPSRFSGSTSGSTATLTITGVQADDEAVYYCGSADSNSIGIFGAGTTL TVL (SEQ ID NO: 3)
171	ALTQPSSVSANLGGTVKLTCSGGSSGYGWYQQKSPGSAPVTVIYSNDKR PSDIPSRFSGSLSGSTGTLTITGVQADDEAVYFCGSTDNSYVGIFGAGTTLT VL (SEQ ID NO: 5)
172	ALTQPSSVSATPGGTVEITCSGDSSDDGSYYYGWYQQKSPGSAPVTVIYS NDKRPSIPSRFSGSASGSTATLTITGVQADDEAVYFCGSYDSSTGIFGAGT TLTVL (SEQ ID NO: 7)
173	ALTQPSSVSANPGGTVEITCSGGNNYYGWYQQKSPGSAPVTVIYYNDKR PSDIPSRFSGSKSGSTGTLTITGVQADDEAVYFCGGWDSSGGIFGAGTTLT VL (SEQ ID NO: 9)
179	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDSSWYGYGWYQQKPGQAPVLVIYESG KRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNSIGIFGGGK LTVL (SEQ ID NO: 11)
180	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPGQAPVLVIYSNDKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSTDNSYVGIFGGGK TVL (SEQ ID NO: 13)
181	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDDGSYYYGWYQQKPGQAPVLVIYSND KRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSYDSSTGIFGGGK TVL (SEQ ID NO: 15)
182	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGNNYYGWYQQKPGQAPVLVIYYNDK RPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGWDSSGGIFGGGK TVL (SEQ ID NO: 17)
271	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGK

	LTVL (SEQ ID NO: 19)
272	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVTVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 21)
CH- HAMF 5- 1HAQ	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 104)
CH- HAMF 5- 1HBF	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 106)
CH- HAMF 5- 1HBG	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 108)
CH- HAMF 5- 1HFJ	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 110)
CH- HAMF 5- 1HEP	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 112)
CH- HAMF 5- 1HFB	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 114)
CH- HAMF 5- 1HHR	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 116)
CH- HAMF	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTK

5- 1HHP	LTVL (SEQ ID NO: 118)
CH- HAMF 5- 1HGT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSNDASTNAGIFGGGK LTVL (SEQ ID NO: 120)
35- N1F09 -1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLVIYGTN KRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGK LTVL (SEQ ID NO: 122)
35- N2H0 7-1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPGQAPVLVIYGT NKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSEDSSSGAGIFGG GTKLTVL (SEQ ID NO: 124)

В некоторых вариантах реализации, VL содержит последовательность:

ID	Последовательность V _L
F10-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGYNGHYGWYQQKSPGSAPVTVIYSNN QRPSNIPSRFSGSTSGSTSTLTITGVRAEDEAVYFCGGYDSSAGIFGAGTT LTVL (SEQ ID NO: 127)
F10h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLVIYSN NQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGG TKLTVL (SEQ ID NO: 128)
B9-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGGSSNYYGWYQQKSPGSAPVTLIYGTN KRPSDIPSRFSGSKSGSTGTLTITGVQADDEAVYFCGSADSSTNAGIFGA GTTLTVL (SEQ ID NO: 129)
B9h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSSNYAGWYGYQQKPGQAPVTVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEAVYCGSADSSTNAG IFGAGTKLTVL (SEQ ID NO: 130)
N6-G3	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPGQAPVLVIYG TNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSTDSNYVGIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO: 131)
N6-C5	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLVIYSN NQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGNADSNYVGIFGG GTKLTVL (SEQ ID NO: 132)
N6-F11	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSSNYYGWYQQKPGQAPVLVIYSN

	NQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFG GGTKLTVL (SEQ ID NO: 133)
N5-B4	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPGQAPVLVIYS NNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIF GGTKLTVL (SEQ ID NO: 134)
N5-B7	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPGQAPVLVIYG TNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIF GGTKLTVL (SEQ ID NO: 135)

[00172] Последовательность V_L может содержать последовательность V_L , CDR, набор CDR или набор FW, или любую их комбинацию, как предусмотрено в заявке PCT № PCT/US2020/018026, поданной 13 февраля 2020 г., и/или заявке США № 16/789626, поданной 13 февраля 2020 г., каждая из которых полностью включена посредством ссылки.

[00173] В некоторых вариантах реализации любая из V_H , или V_H , содержащей одну или более (например, 3) CDR, как предусмотрено в данном документе, может быть объединена с любой из V_L , предусмотренных в данном документе. Как показано в данном документе, V_L можно менять местами, и антитела все еще способны связываться с клаудином 6. В некоторых вариантах реализации V_H комбинируется с одним из F10-VL; 2. F10h-VL; 3. B9-VL; или B9h-VL.

[00174] В некоторых вариантах реализации, последовательность по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% гомологична или идентична последовательности, представленной в данном документе, которая включает последовательности V_H , V_L и CDR. В некоторых вариантах осуществления изобретения цепь V_L содержит одну или более CDR, выбранных из группы, состоящей из: SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); GSADNSIGI (SEQ ID NO: 85); SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100), CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG

(SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51); и CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70); SGGYNGHYG (SEQ ID NO: 74); GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75); SGGSGSYGYG; или GSEDSSSGAGI (SEQ ID NO: 79).

[00175] В некоторых вариантах реализации, V_L содержит CDR:

[00176] 1L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); и GSADNSIGI (SEQ ID NO: 85); или

[00177] 2L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); или

[00178] 3L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); или

[00179] 4L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); и GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); или

[00180] 5L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); и CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); или

[00181] 6L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); или

[00182] 7L. CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); или

[00183] 8L. CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); и CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); или

[00184] 9L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); и CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); или

[00185] 10L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); или

[00186] 11L. CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); или

[00187] 12L. CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); и CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); или

[00188] 13L. CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51);
и CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); или

[00189] 14L. CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51);
и CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52);

[00190] 15L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00191] 16L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00192] 17L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00193] 18L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00194] 19L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00195] 20L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00196] 21L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00197] 22L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00198] 23L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00199] 24L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70); или

[00200] 25L. SGGYNGHYG (SEQ ID NO: 74); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59);
и GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75); или

[00201] 26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSEDSSSGAGI (SEQ ID NO: 79); или

[00202] 27L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84);
и GSADNSIGI (SEQ ID NO: 85); или

[00203] 28L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и
GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); или

[00204] 29L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO:
88); и GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); или

[00205] 30L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); и

GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); или

[00206] 31L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

[00207] 32L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89).

[00208] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело содержит CDR, выбранные из 1H и 1L, 1H и 2L, 1H и 3L, 1H и 4L, 1H и 5L, 1H и 6L, 1H и 7L, 1H и 8L, 1H и 9L, 1H и 10L, 1H и 11L, 1H и 12L, 1H и 13L, 1H и 14L, 1H и 15L, 1H и 16L, 1H и 17L, 1H и 18L, 1H и 19L, 1H и 20L, 1H и 21L, 1H и 22L, 1H и 23L, 1H и 24L, 1H и 25L, 1H и 26L, 1H и 27L, 1H и 28L, 1H и 29L, 1H и 30L, 1H и 31L, 1H и 32L, 2H и 1L, 2H и 2L, 2H и 3L, 2H и 4L, 2H и 5L, 2H и 6L, 2H и 7L, 2H и 8L, 2H и 9L, 2H и 10L, 2H и 11L, 2H и 12L, 2H и 13L, 2H и 14L, 2H и 15L, 2H и 16L, 2H и 17L, 2H и 18L, 2H и 19L, 2H и 20L, 2H и 21L, 2H и 22L, 2H и 23L, 2H и 24L, 2H и 25L, 2H и 26L, 2H и 27L, 2H и 28L, 2H и 29L, 2H и 30L, 2H и 31L, 2H и 32L, 3H и 1L, 3H и 2L, 3H и 3L, 3H и 4L, 3H и 5L, 3H и 6L, 3H и 7L, 3H и 8L, 3H и 9L, 3H и 10L, 3H и 11L, 3H и 12L, 3H и 13L, 3H и 14L, 3H и 15L, 3H и 16L, 3H и 17L, 3H и 18L, 3H и 19L, 3H и 20L, 3H и 21L, 3H и 22L, 3H и 23L, 3H и 24L, 3H и 25L, 3H и 26L, 3H и 27L, 3H и 28L, 3H и 29L, 3H и 30L, 3H и 31L, 3H и 32L, 4H и 1L, 4H и 2L, 4H и 3L, 4H и 4L, 4H и 5L, 4H и 6L, 4H и 7L, 4H и 8L, 4H и 9L, 4H и 10L, 4H и 11L, 4H и 12L, 4H и 13L, 4H и 14L, 4H и 15L, 4H и 16L, 4H и 17L, 4H и 18L, 4H и 19L, 4H и 20L, 4H и 21L, 4H и 22L, 4H и 23L, 4H и 24L, 4H и 25L, 4H и 26L, 4H и 27L, 4H и 28L, 4H и 29L, 4H и 30L, 4H и 31L, 4H и 32L, 5H и 1L, 5H и 2L, 5H и 3L, 5H и 4L, 5H и 5L, 5H и 6L, 5H и 7L, 5H и 8L, 5H и 9L, 5H и 10L, 5H и 11L, 5H и 12L, 5H и 13L, 5H и 14L, 5H и 15L, 5H и 16L, 5H и 17L, 5H и 18L, 5H и 19L, 5H и 20L, 5H и 21L, 5H и 22L, 5H и 23L, 5H и 24L, 5H и 25L, 5H и 26L, 5H и 27L, 5H и 28L, 5H и 29L, 5H и 30L, 5H и 31L, 5H и 32L, 6H и 1L, 6H и 2L, 6H и 3L, 6H и 4L, 6H и 5L, 6H и 6L, 6H и 7L, 6H и 8L, 6H и 9L, 6H и 10L, 6H и 11L, 6H и 12L, 6H и 13L, 6H и 14L, 6H и 15L, 6H и 16L, 6H и 17L, 6H и 18L, 6H и 19L, 6H и 20L, 6H и 21L, 6H и 22L, 6H и 23L, 6H и 24L, 6H и 25L, 6H и 26L, 6H и 27L, 6H и 28L, 6H и 29L, 6H и 30L, 6H и 31L, 6H и 32L, 7H и 1L, 7H и 2L, 7H и 3L, 7H и 4L, 7H и 5L, 7H и 6L, 7H и 7L, 7H и 8L, 7H и 9L, 7H и 10L, 7H и 11L, 7H и 12L, 7H и 13L, 7H и 14L, 7H и 15L, 7H и 16L, 7H и 17L, 7H и 18L, 7H и 19L, 7H и 20L, 7H и 21L, 7H и 22L, 7H и 23L, 7H и 24L, 7H и 25L, 7H и 26L, 7H и 27L, 7H и 28L, 7H и 29L, 7H и 30L, 7H и 31L, 7H и 32L, 8H и 1L, 8H и 2L, 8H и 3L, 8H и 4L, 8H и 5L, 8H и 6L, 8H и 7L, 8H и 8L, 8H и 9L, 8H и 10L, 8H и 11L, 8H и 12L, 8H и 13L, 8H и 14L, 8H и 15L, 8H и 16L, 8H и 17L, 8H и 18L, 8H и 19L, 8H и 20L, 8H и 21L, 8H и 22L, 8H и 23L, 8H и 24L, 8H и 25L, 8H и 26L, 8H и 27L, 8H и 28L, 8H и 29L, 8H и 30L, 8H и 31L, 8H и 32L, 9H и 1L, 9H и 2L, 9H и 3L, 9H и

4L, 9H и 5L, 9H и 6L, 9H и 7L, 9H и 8L, 9H и 9L, 9H и 10L, 9H и 11L, 9H и 12L, 9H и 13L, 9H и 14L, 9H и 15L, 9H и 16L, 9H и 17L, 9H и 18L, 9H и 19L, 9H и 20L, 9H и 21L, 9H и 22L, 9H и 23L, 9H и 24L, 9H и 25L, 9H и 26L, 9H и 27L, 9H и 28L, 9H и 29L, 9H и 30L, 9H и 31L, 9H и 32L, 10H и 1L, 10H и 2L, 10H и 3L, 10H и 4L, 10H и 5L, 10H и 6L, 10H и 7L, 10H и 8L, 10H и 9L, 10H и 10L, 10H и 11L, 10H и 12L, 10H и 13L, 10H и 14L, 10H и 15L, 10H и 16L, 10H и 17L, 10H и 18L, 10H и 19L, 10H и 20L, 10H и 21L, 10H и 22L, 10H и 23L, 10H и 24L, 10H и 25L, 10H и 26L, 10H и 27L, 10H и 28L, 10H и 29L, 10H и 30L, 10H и 31L, 10H и 32L, 11H и 1L, 11H и 2L, 11H и 3L, 11H и 4L, 11H и 5L, 11H и 6L, 11H и 7L, 11H и 8L, 11H и 9L, 11H и 10L, 11H и 11L, 11H и 12L, 11H и 13L, 11H и 14L, 11H и 15L, 11H и 16L, 11H и 17L, 11H и 18L, 11H и 19L, 11H и 20L, 11H и 21L, 11H и 22L, 11H и 23L, 11H и 24L, 11H и 25L, 11H и 26L, 11H и 27L, 11H и 28L, 11H и 29L, 11H и 30L, 11H и 31L, 11H и 32L, 12H и 1L, 12H и 2L, 12H и 3L, 12H и 4L, 12H и 5L, 12H и 6L, 12H и 7L, 12H и 8L, 12H и 9L, 12H и 10L, 12H и 11L, 12H и 12L, 12H и 13L, 12H и 14L, 12H и 15L, 12H и 16L, 12H и 17L, 12H и 18L, 12H и 19L, 12H и 20L, 12H и 21L, 12H и 22L, 12H и 23L, 12H и 24L, 12H и 25L, 12H и 26L, 12H и 27L, 12H и 28L, 12H и 29L, 12H и 30L, 12H и 31L, 12H и 32L, 13H и 1L, 13H и 2L, 13H и 3L, 13H и 4L, 13H и 5L, 13H и 6L, 13H и 7L, 13H и 8L, 13H и 9L, 13H и 10L, 13H и 11L, 13H и 12L, 13H и 13L, 13H и 14L, 13H и 15L, 13H и 16L, 13H и 17L, 13H и 18L, 13H и 19L, 13H и 20L, 13H и 21L, 13H и 22L, 13H и 23L, 13H и 24L, 13H и 25L, 13H и 26L, 13H и 27L, 13H и 28L, 13H и 29L, 13H и 30L, 13H и 31L, 13H и 32L, 14H и 1L, 14H и 2L, 14H и 3L, 14H и 4L, 14H и 5L, 14H и 6L, 14H и 7L, 14H и 8L, 14H и 9L, 14H и 10L, 14H и 11L, 14H и 12L, 14H и 13L, 14H и 14L, 14H и 15L, 14H и 16L, 14H и 17L, 14H и 18L, 14H и 19L, 14H и 20L, 14H и 21L, 14H и 22L, 14H и 23L, 14H и 24L, 14H и 25L, 14H и 26L, 14H и 27L, 14H и 28L, 14H и 29L, 14H и 30L, 14H и 31L, 14H и 32L, 15H и 1L, 15H и 2L, 15H и 3L, 15H и 4L, 15H и 5L, 15H и 6L, 15H и 7L, 15H и 8L, 15H и 9L, 15H и 10L, 15H и 11L, 15H и 12L, 15H и 13L, 15H и 14L, 15H и 15L, 15H и 16L, 15H и 17L, 15H и 18L, 15H и 19L, 15H и 20L, 15H и 21L, 15H и 22L, 15H и 23L, 15H и 24L, 15H и 25L, 15H и 26L, 15H и 27L, 15H и 28L, 15H и 29L, 15H и 30L, 15H и 31L, 15H и 32L, 16H и 1L, 16H и 2L, 16H и 3L, 16H и 4L, 16H и 5L, 16H и 6L, 16H и 7L, 16H и 8L, 16H и 9L, 16H и 10L, 16H и 11L, 16H и 12L, 16H и 13L, 16H и 14L, 16H и 15L, 16H и 16L, 16H и 17L, 16H и 18L, 16H и 19L, 16H и 20L, 16H и 21L, 16H и 22L, 16H и 23L, 16H и 24L, 16H и 25L, 16H и 26L, 16H и 27L, 16H и 28L, 16H и 29L, 16H и 30L, 16H и 31L, 16H и 32L, 17H и 1L, 17H и 2L, 17H и 3L, 17H и 4L, 17H и 5L, 17H и 6L, 17H и 7L, 17H и 8L, 17H и 9L, 17H и 10L, 17H и 11L, 17H и 12L, 17H и 13L, 17H и 14L, 17H и 15L, 17H и 16L, 17H и 17L, 17H и 18L, 17H и 19L, 17H и 20L, 17H и 21L, 17H и 22L, 17H и 23L, 17H и 24L, 17H и 25L, 17H и 26L, 17H и 27L, 17H и 28L, 17H и 29L, 17H и 30L, 17H и 31L, 17H и 32L, 18H и 1L, 18H и 2L, 18H и 3L, 18H и 4L, 18H и 5L,

18H и 6L, 18H и 7L, 18H и 8L, 18H и 9L, 18H и 10L, 18H и 11L, 18H и 12L, 18H и 13L, 18H и 14L, 18H и 15L, 18H и 16L, 18H и 17L, 18H и 18L, 18H и 19L, 18H и 20L, 18H и 21L, 18H и 22L, 18H и 23L, 18H и 24L, 18H и 25L, 18H и 26L, 18H и 27L, 18H и 28L, 18H и 29L, 18H и 30L, 18H и 31L, 18H и 32L, 19H и 1L, 19H и 2L, 19H и 3L, 19H и 4L, 19H и 5L, 19H и 6L, 19H и 7L, 19H и 8L, 19H и 9L, 19H и 10L, 19H и 11L, 19H и 12L, 19H и 13L, 19H и 14L, 19H и 15L, 19H и 16L, 19H и 17L, 19H и 18L, 19H и 19L, 19H и 20L, 19H и 21L, 19H и 22L, 19H и 23L, 19H и 24L, 19H и 25L, 19H и 26L, 19H и 27L, 19H и 28L, 19H и 29L, 19H и 30L, 19H и 31L, 19H и 32L, 20H и 1L, 20H и 2L, 20H и 3L, 20H и 4L, 20H и 5L, 20H и 6L, 20H и 7L, 20H и 8L, 20H и 9L, 20H и 10L, 20H и 11L, 20H и 12L, 20H и 13L, 20H и 14L, 20H и 15L, 20H и 16L, 20H и 17L, 20H и 18L, 20H и 19L, 20H и 20L, 20H и 21L, 20H и 22L, 20H и 23L, 20H и 24L, 20H и 25L, 20H и 26L, 20H и 27L, 20H и 28L, 20H и 29L, 20H и 30L, 20H и 31L, 20H и 32L, 21H и 1L, 21H и 2L, 21H и 3L, 21H и 4L, 21H и 5L, 21H и 6L, 21H и 7L, 21H и 8L, 21H и 9L, 21H и 10L, 21H и 11L, 21H и 12L, 21H и 13L, 21H и 14L, 21H и 15L, 21H и 16L, 21H и 17L, 21H и 18L, 21H и 19L, 21H и 20L, 21H и 21L, 21H и 22L, 21H и 23L, 21H и 24L, 21H и 25L, 21H и 26L, 21H и 27L, 21H и 28L, 21H и 29L, 21H и 30L, 21H и 31L, 21H и 32L, 22H и 1L, 22H и 2L, 22H и 3L, 22H и 4L, 22H и 5L, 22H и 6L, 22H и 7L, 22H и 8L, 22H и 9L, 22H и 10L, 22H и 11L, 22H и 12L, 22H и 13L, 22H и 14L, 22H и 15L, 22H и 16L, 22H и 17L, 22H и 18L, 22H и 19L, 22H и 20L, 22H и 21L, 22H и 22L, 22H и 23L, 22H и 24L, 22H и 25L, 22H и 26L, 22H и 27L, 22H и 28L, 22H и 29L, 22H и 30L, 22H и 31L, 22H и 32L, 23H и 1L, 23H и 2L, 23H и 3L, 23H и 4L, 23H и 5L, 23H и 6L, 23H и 7L, 23H и 8L, 23H и 9L, 23H и 10L, 23H и 11L, 23H и 12L, 23H и 13L, 23H и 14L, 23H и 15L, 23H и 16L, 23H и 17L, 23H и 18L, 23H и 19L, 23H и 20L, 23H и 21L, 23H и 22L, 23H и 23L, 23H и 24L, 23H и 25L, 23H и 26L, 23H и 27L, 23H и 28L, 23H и 29L, 23H и 30L, 23H и 31L, 23H и 32L, 24H и 1L, 24H и 2L, 24H и 3L, 24H и 4L, 24H и 5L, 24H и 6L, 24H и 7L, 24H и 8L, 24H и 9L, 24H и 10L, 24H и 11L, 24H и 12L, 24H и 13L, 24H и 14L, 24H и 15L, 24H и 16L, 24H и 17L, 24H и 18L, 24H и 19L, 24H и 20L, 24H и 21L, 24H и 22L, 24H и 23L, 24H и 24L, 24H и 25L, 24H и 26L, 24H и 27L, 24H и 28L, 24H и 29L, 24H и 30L, 24H и 31L, 24H и 32L, 25H и 1L, 25H и 2L, 25H и 3L, 25H и 4L, 25H и 5L, 25H и 6L, 25H и 7L, 25H и 8L, 25H и 9L, 25H и 10L, 25H и 11L, 25H и 12L, 25H и 13L, 25H и 14L, 25H и 15L, 25H и 16L, 25H и 17L, 25H и 18L, 25H и 19L, 25H и 20L, 25H и 21L, 25H и 22L, 25H и 23L, 25H и 24L, 25H и 25L, 25H и 26L, 25H и 27L, 25H и 28L, 25H и 29L, 25H и 30L, 25H и 31L, 25H и 32L, 26H и 1L, 26H и 2L, 26H и 3L, 26H и 4L, 26H и 5L, 26H и 6L, 26H и 7L, 26H и 8L, 26H и 9L, 26H и 10L, 26H и 11L, 26H и 12L, 26H и 13L, 26H и 14L, 26H и 15L, 26H и 16L, 26H и 17L, 26H и 18L, 26H и 19L, 26H и 20L, 26H и 21L, 26H и 22L, 26H и 23L, 26H и 24L, 26H и 25L, 26H и 26L, 26H и 27L, 26H и 28L, 26H и 29L, 26H и 30L, 26H и 31L, 26H и 32L, 27H и 1L, 27H и 2L, 27H и 3L,

27H и 4L, 27H и 5L, 27H и 6L, 27H и 7L, 27H и 8L, 27H и 9L, 27H и 10L, 27H и 11L, 27H и 12L, 27H и 13L, 27H и 14L, 27H и 15L, 27H и 16L, 27H и 17L, 27H и 18L, 27H и 19L, 27H и 20L, 27H и 21L, 27H и 22L, 27H и 23L, 27H и 24L, 27H и 25L, 27H и 26L, 27H и 27L, 27H и 28L, 27H и 29L, 27H и 30L, 27H и 31L, 27H и 32L, 28H и 1L, 28H и 2L, 28H и 3L, 28H и 4L, 28H и 5L, 28H и 6L, 28H и 7L, 28H и 8L, 28H и 9L, 28H и 10L, 28H и 11L, 28H и 12L, 28H и 13L, 28H и 14L, 28H и 15L, 28H и 16L, 28H и 17L, 28H и 18L, 28H и 19L, 28H и 20L, 28H и 21L, 28H и 22L, 28H и 23L, 28H и 24L, 28H и 25L, 28H и 26L, 28H и 27L, 28H и 28L, 28H и 29L, 28H и 30L, 28H и 31L, 28H и 32L, 29H и 1L, 29H и 2L, 29H и 3L, 29H и 4L, 29H и 5L, 29H и 6L, 29H и 7L, 29H и 8L, 29H и 9L, 29H и 10L, 29H и 11L, 29H и 12L, 29H и 13L, 29H и 14L, 29H и 15L, 29H и 16L, 29H и 17L, 29H и 18L, 29H и 19L, 29H и 20L, 29H и 21L, 29H и 22L, 29H и 23L, 29H и 24L, 29H и 25L, 29H и 26L, 29H и 27L, 29H и 28L, 29H и 29L, 29H и 30L, 29H и 31L, 29H и 32L, 30H и 1L, 30H и 2L, 30H и 3L, 30H и 4L, 30H и 5L, 30H и 6L, 30H и 7L, 30H и 8L, 30H и 9L, 30H и 10L, 30H и 11L, 30H и 12L, 30H и 13L, 30H и 14L, 30H и 15L, 30H и 16L, 30H и 17L, 30H и 18L, 30H и 19L, 30H и 20L, 30H и 21L, 30H и 22L, 30H и 23L, 30H и 24L, 30H и 25L, 30H и 26L, 30H и 27L, 30H и 28L, 30H и 29L, 30H и 30L, 30H и 31L, 30H и 32L, 31H и 1L, 31H и 2L, 31H и 3L, 31H и 4L, 31H и 5L, 31H и 6L, 31H и 7L, 31H и 8L, 31H и 9L, 31H и 10L, 31H и 11L, 31H и 12L, 31H и 13L, 31H и 14L, 31H и 15L, 31H и 16L, 31H и 17L, 31H и 18L, 31H и 19L, 31H и 20L, 31H и 21L, 31H и 22L, 31H и 23L, 31H и 24L, 31H и 25L, 31H и 26L, 31H и 27L, 31H и 28L, 31H и 29L, 31H и 30L, 31H и 31L, 31H и 32L, 32H и 1L, 32H и 2L, 32H и 3L, 32H и 4L, 32H и 5L, 32H и 6L, 32H и 7L, 32H и 8L, 32H и 9L, 32H и 10L, 32H и 11L, 32H и 12L, 32H и 13L, 32H и 14L, 32H и 15L, 32H и 16L, 32H и 17L, 32H и 18L, 32H и 19L, 32H и 20L, 32H и 21L, 32H и 22L, 32H и 23L, 32H и 24L, 32H и 25L, 32H и 26L, 32H и 27L, 32H и 28L, 32H и 29L, 32H и 30L, 32H и 31L или 32H и 32L.

[00209] В некоторых вариантах реализации, пептид, содержащий CDR 1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H, 11H, 12H, 13H, 14H, 15H, 16H, 17H, 18H, 19H, 20H, 21H, 22H, 23H, 24H, 25H, 26H, 27H, 28H, 29H, 30H, 31H или 32H, комбинируется, связан или экспрессируется вместе с пептидом, содержащим SEQ ID NO: 82; SEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 84; SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; SEQ ID NO: 90, или ее вариант. В некоторых вариантах реализации, последовательности по меньшей мере или около на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичны указанной последовательности.

[00210] В некоторых вариантах реализации предложено антитело, включая его выделенную форму, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем

последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102, и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00211] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00212] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00213] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00214] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00215] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная

форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00216] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00217] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00218] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00219] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, или варианты любого из вышеперечисленного;

[00220] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная

форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00221] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00222] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00223] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00224] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00225] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная

форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00226] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00227] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00228] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00229] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00230] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная

форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00231] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00232] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00233] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00234] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00235] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная

форма содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00236] В некоторых вариантах реализации, переменная область тяжелой цепи или белки, представленные в данном документе, связаны с переменной областью легкой цепи. В некоторых вариантах реализации, линкер представляет собой пептидный линкер, такой как, без ограничения, GQSSRSSGGGGSSGGGGS (SEQ ID NO: 136); (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 137), (GGGGA)_n (SEQ ID NO: 138) или любую их комбинацию, где каждый n независимо равен 1-5. Связанный пептидный формат может быть представлен формулой V_H-Z-V_L или V_L-Z-V_H, где Z представляет собой пептидный линкер. В некоторых вариантах реализации, Z GQSSRSSGGGGSSGGGGS (SEQ ID NO: 136); (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 137), (GGGGA)_n (SEQ ID NO: 138) или любая их комбинация, где каждый n независимо равен 1-5.

[00237] В некоторых вариантах реализации, переменная область легкой цепи содержит последовательность любой из последовательностей SEQ ID NO: 127-135. В некоторых вариантах реализации, переменная область легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00238] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00239] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности

CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00250] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00251] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00252] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00253] В некоторых вариантах реализации, антитело или его выделенная форма содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100, или варианты любого из вышеперечисленного.

[00254] В некоторых вариантах реализации предлагается антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент

содержит: (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102 и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного; и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94 или варианты любого из вышеперечисленного.

[00255] В некоторых вариантах реализации в данном документе представлены следующие варианты реализации:

1. Антитело или его выделенная форма, которое связывается с клаудином 6 с аффинностью менее чем 10 нМ и с по меньшей мере 100 раз большей EC₅₀, чем с клаудином 9, клаудином 3 и/или клаудином 4.

2. Антитело по варианту реализации 1 или его выделенная форма, причем антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102, и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного.

3. Антитело по варианту реализации 1 или его выделенная форма, причем антитело содержит:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или варианты

CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, или варианты любого из вышеперечисленного; или

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97, или варианты любого из вышеперечисленного.

4. Антитело по любому из вариантов реализации 1-3, причем антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность любой из последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 127-135.

5. Антитело по любому из вариантов реализации 1-3, причем антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

6. Антитело по варианту реализации 5, причем антитело содержит:

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, или

CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, или варианты любого из вышеперечисленного; или

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100, или варианты любого из вышеперечисленного.

7. Антитело по варианту реализации 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1,

CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102 и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного; и

(ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту реализации 3, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; или варианты любого из вышеперечисленного; и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60; или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; или варианты любого из вышеперечисленного; и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ

CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45; или варианты любого из вышеперечисленного; и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42; или варианты любого из вышеперечисленного;

переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; или варианты любого из вышеперечисленного; и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; или варианты любого из вышеперечисленного;

переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; или варианты любого из вышеперечисленного; и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; или варианты любого из вышеперечисленного.

9. Антитело по любому из вариантов реализации 1-8, причем антитело представляет собой моноклональное антитело.

10. Антитело по любому из вариантов реализации 1-9, причем антитело

представляет собой гуманизированное антитело.

11. Антитело по любому из вариантов реализации 1-8, причем указанное антитело представляет собой антитело курицы.

12. Антитело по любому из вариантов реализации 1-11, причем антитело содержит последовательность, как предусмотрено в данном документе.

13. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем антитело содержит последовательность CDR, как предусмотрено в данном документе.

14. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_L SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122 или SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134 или SEQ ID NO: 135, или любые варианты вышеперечисленного.

15. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_L SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134 или SEQ ID NO: 135, или любые варианты вышеперечисленного.

16. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_L SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129 или SEQ ID NO: 130, или любые варианты вышеперечисленного.

17. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_L SEQ ID NO: 127 или SEQ ID NO: 128.

18. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121 или SEQ ID NO: 123, или любой ее вариант.

19. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 103.

20. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 105.

21. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 107.

22. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 109.

23. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 111.

24. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 113.

25. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 115.

26. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 117.

27. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 119.

28. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 121.

29. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 123.

30. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем антитело содержит CDR GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY

(SEQ ID NO: 140); AAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); GSADSN SIGI (SEQ ID NO: 85); SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100), или иным образом описанные в данном документе.

31. Выделенное антители по любому из предшествующих вариантов реализации, причем антители содержит CDR_{VH} GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); AAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSN SIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSR TYYG (SEQ ID NO: 38); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFWV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSN SIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSR TYYA (SEQ ID NO: 48); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNNYYG

(SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFVW (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRNP (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTGIA (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRNP (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); или VAGISSSGRYTGIA (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33) или иным образом описанное в данном документе.

32. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем указанное антитело содержит CDR V_L SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); GSADNSIGI (SEQ ID NO: 85); SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRNP (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRNP (SEQ ID NO: 51); или CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52) или иным образом описанное в данном документе.

33. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем CDR V_H содержат:

1H. GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); и AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); или

2H. GFDFFSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

3H. GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); и SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); или

4H. GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); и DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); или

5H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); и САКААГРТЫРГВАТЯИАДСИДА (SEQ ID NO: 27); или

6H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); и САКСВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

7H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRTYYG (SEQ ID NO: 38); и САКССЫСТАВТГСДВЯАГГСИДА (SEQ ID NO: 39); или

8H. GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); и САКДАЙГЫСГWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); или

9H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); и САКААГРТЫРГВАТЯИАДСИДА (SEQ ID NO: 27); или

10H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); и САКСВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

11H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRTYYA (SEQ ID NO: 48); и САКССЫСТАВТГСДВЯАГГСИДА (SEQ ID NO: 39); или

12H. GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); и САКДАЙГЫСГWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); или

13H. GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54); и САКСВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

14H. GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); VAGISSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54); и САКСВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

15H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

16H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGNGNSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61); или

17H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63); или

18H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); или

19H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SMGSGVSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66); или

20H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и SVGSGVSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67); или

21H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и

SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); или

22H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
SMGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 126); или

23H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); или

24H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); или

25H. SYGMS (SEQ ID NO: 71); GIGSSGIYTHYADSVKG (SEQ ID NO: 72); и
SPGDSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA (SEQ ID NO: 73); или

26H. GYAMS (SEQ ID NO: 76); GIYSSGSYTFYADSVKG (SEQ ID NO: 77); и
GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO: 78); или

27H. SYDMG (SEQ ID NO: 80); SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81); и
AAGRITYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); или

28H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86); и
SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

29H. SYTMQ (SEQ ID NO: 90); GIYSGSRTYYGAAVQG (SEQ ID NO: 91); и
SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); или

30H. SYSMF (SEQ ID NO: 95); GIDSGSTTFYGS AVKG (SEQ ID NO: 96); и
DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); или

31H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

32H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYADSVKG (SEQ ID NO: 102); и
SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57).

34. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем V_L содержит CDR:

1L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); и
GSADNSIGI (SEQ ID NO: 85); или

2L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI
(SEQ ID NO: 89); или

3L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и
GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); или

4L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); и GGWDSSGGI
(SEQ ID NO: 100); или

5L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); и

CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); или

6L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и
CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); или

7L. CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и
CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); или

8L. CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); и
CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); или

9L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); и
CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); или

10L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и
CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); или

11L. CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и
CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); или

12L. CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); и
CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); или

13L. CSGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRP (SEQ ID NO: 51); и
CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); или

14L. CSGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRP (SEQ ID NO: 51); и
CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); или

15L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

16L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

17L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

18L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

19L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

20L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

21L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

22L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

23L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

24L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70); или

25L. SGGYNGHYG (SEQ ID NO: 74); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75); или

26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSEDSSGAGI (SEQ ID NO: 79); или

27L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); и GSADNSIGI (SEQ ID NO: 85); или

28L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); или

29L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); или

30L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); и GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); или

31L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

32L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89).

35. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, причем антитело содержит CDR, выбранные из 1H и 1L, 1H и 2L, 1H и 3L, 1H и 4L, 1H и 5L, 1H и 6L, 1H и 7L, 1H и 8L, 1H и 9L, 1H и 10L, 1H и 11L, 1H и 12L, 1H и 13L, 1H и 14L, 1H и 15L, 1H и 16L, 1H и 17L, 1H и 18L, 1H и 19L, 1H и 20L, 1H и 21L, 1H и 22L, 1H и 23L, 1H и 24L, 1H и 25L, 1H и 26L, 1H и 27L, 1H и 28L, 1H и 29L, 1H и 30L, 1H и 31L, 1H и 32L, 2H и 1L, 2H и 2L, 2H и 3L, 2H и 4L, 2H и 5L, 2H и 6L, 2H и 7L, 2H и 8L, 2H и 9L, 2H и 10L, 2H и 11L, 2H и 12L, 2H и 13L, 2H и 14L, 2H и 15L, 2H и 16L, 2H и 17L, 2H и 18L, 2H и 19L, 2H и 20L, 2H и 21L, 2H и 22L, 2H и 23L, 2H и 24L, 2H и 25L, 2H и 26L, 2H и 27L, 2H и 28L, 2H и 29L, 2H и 30L, 2H и 31L, 2H и 32L, 3H и 1L, 3H и 2L, 3H и 3L, 3H и 4L, 3H и 5L, 3H и 6L, 3H и 7L, 3H и 8L, 3H и 9L, 3H и 10L, 3H и 11L, 3H и 12L, 3H и 13L, 3H и 14L, 3H и 15L, 3H и 16L, 3H и 17L, 3H и 18L, 3H и 19L, 3H и 20L, 3H и 21L, 3H и 22L, 3H и 23L, 3H и 24L, 3H и 25L, 3H и 26L, 3H и 27L, 3H и 28L, 3H и 29L, 3H и 30L, 3H и 31L, 3H и 32L, 4H и 1L, 4H и 2L, 4H и 3L, 4H и 4L, 4H и 5L, 4H и 6L, 4H и 7L, 4H и 8L, 4H и 9L, 4H и 10L, 4H и 11L, 4H и 12L, 4H и 13L, 4H и 14L, 4H и 15L, 4H и 16L, 4H и 17L, 4H и 18L,

4H и 19L, 4H и 20L, 4H и 21L, 4H и 22L, 4H и 23L, 4H и 24L, 4H и 25L, 4H и 26L, 4H и 27L, 4H и 28L, 4H и 29L, 4H и 30L, 4H и 31L, 4H и 32L, 5H и 1L, 5H и 2L, 5H и 3L, 5H и 4L, 5H и 5L, 5H и 6L, 5H и 7L, 5H и 8L, 5H и 9L, 5H и 10L, 5H и 11L, 5H и 12L, 5H и 13L, 5H и 14L, 5H и 15L, 5H и 16L, 5H и 17L, 5H и 18L, 5H и 19L, 5H и 20L, 5H и 21L, 5H и 22L, 5H и 23L, 5H и 24L, 5H и 25L, 5H и 26L, 5H и 27L, 5H и 28L, 5H и 29L, 5H и 30L, 5H и 31L, 5H и 32L, 6H и 1L, 6H и 2L, 6H и 3L, 6H и 4L, 6H и 5L, 6H и 6L, 6H и 7L, 6H и 8L, 6H и 9L, 6H и 10L, 6H и 11L, 6H и 12L, 6H и 13L, 6H и 14L, 6H и 15L, 6H и 16L, 6H и 17L, 6H и 18L, 6H и 19L, 6H и 20L, 6H и 21L, 6H и 22L, 6H и 23L, 6H и 24L, 6H и 25L, 6H и 26L, 6H и 27L, 6H и 28L, 6H и 29L, 6H и 30L, 6H и 31L, 6H и 32L, 7H и 1L, 7H и 2L, 7H и 3L, 7H и 4L, 7H и 5L, 7H и 6L, 7H и 7L, 7H и 8L, 7H и 9L, 7H и 10L, 7H и 11L, 7H и 12L, 7H и 13L, 7H и 14L, 7H и 15L, 7H и 16L, 7H и 17L, 7H и 18L, 7H и 19L, 7H и 20L, 7H и 21L, 7H и 22L, 7H и 23L, 7H и 24L, 7H и 25L, 7H и 26L, 7H и 27L, 7H и 28L, 7H и 29L, 7H и 30L, 7H и 31L, 7H и 32L, 8H и 1L, 8H и 2L, 8H и 3L, 8H и 4L, 8H и 5L, 8H и 6L, 8H и 7L, 8H и 8L, 8H и 9L, 8H и 10L, 8H и 11L, 8H и 12L, 8H и 13L, 8H и 14L, 8H и 15L, 8H и 16L, 8H и 17L, 8H и 18L, 8H и 19L, 8H и 20L, 8H и 21L, 8H и 22L, 8H и 23L, 8H и 24L, 8H и 25L, 8H и 26L, 8H и 27L, 8H и 28L, 8H и 29L, 8H и 30L, 8H и 31L, 8H и 32L, 9H и 1L, 9H и 2L, 9H и 3L, 9H и 4L, 9H и 5L, 9H и 6L, 9H и 7L, 9H и 8L, 9H и 9L, 9H и 10L, 9H и 11L, 9H и 12L, 9H и 13L, 9H и 14L, 9H и 15L, 9H и 16L, 9H и 17L, 9H и 18L, 9H и 19L, 9H и 20L, 9H и 21L, 9H и 22L, 9H и 23L, 9H и 24L, 9H и 25L, 9H и 26L, 9H и 27L, 9H и 28L, 9H и 29L, 9H и 30L, 9H и 31L, 9H и 32L, 10H и 1L, 10H и 2L, 10H и 3L, 10H и 4L, 10H и 5L, 10H и 6L, 10H и 7L, 10H и 8L, 10H и 9L, 10H и 10L, 10H и 11L, 10H и 12L, 10H и 13L, 10H и 14L, 10H и 15L, 10H и 16L, 10H и 17L, 10H и 18L, 10H и 19L, 10H и 20L, 10H и 21L, 10H и 22L, 10H и 23L, 10H и 24L, 10H и 25L, 10H и 26L, 10H и 27L, 10H и 28L, 10H и 29L, 10H и 30L, 10H и 31L, 10H и 32L, 11H и 1L, 11H и 2L, 11H и 3L, 11H и 4L, 11H и 5L, 11H и 6L, 11H и 7L, 11H и 8L, 11H и 9L, 11H и 10L, 11H и 11L, 11H и 12L, 11H и 13L, 11H и 14L, 11H и 15L, 11H и 16L, 11H и 17L, 11H и 18L, 11H и 19L, 11H и 20L, 11H и 21L, 11H и 22L, 11H и 23L, 11H и 24L, 11H и 25L, 11H и 26L, 11H и 27L, 11H и 28L, 11H и 29L, 11H и 30L, 11H и 31L, 11H и 32L, 12H и 1L, 12H и 2L, 12H и 3L, 12H и 4L, 12H и 5L, 12H и 6L, 12H и 7L, 12H и 8L, 12H и 9L, 12H и 10L, 12H и 11L, 12H и 12L, 12H и 13L, 12H и 14L, 12H и 15L, 12H и 16L, 12H и 17L, 12H и 18L, 12H и 19L, 12H и 20L, 12H и 21L, 12H и 22L, 12H и 23L, 12H и 24L, 12H и 25L, 12H и 26L, 12H и 27L, 12H и 28L, 12H и 29L, 12H и 30L, 12H и 31L, 12H и 32L, 13H и 1L, 13H и 2L, 13H и 3L, 13H и 4L, 13H и 5L, 13H и 6L, 13H и 7L, 13H и 8L, 13H и 9L, 13H и 10L, 13H и 11L, 13H и 12L, 13H и 13L, 13H и 14L, 13H и 15L, 13H и 16L, 13H и 17L, 13H и 18L, 13H и 19L, 13H и 20L, 13H и 21L, 13H и 22L, 13H и 23L, 13H и 24L, 13H и 25L, 13H и 26L, 13H и 27L, 13H и 28L, 13H и 29L, 13H и 30L, 13H и 31L,

13H и 32L, 14H и 1L, 14H и 2L, 14H и 3L, 14H и 4L, 14H и 5L, 14H и 6L, 14H и 7L, 14H и 8L, 14H и 9L, 14H и 10L, 14H и 11L, 14H и 12L, 14H и 13L, 14H и 14L, 14H и 15L, 14H и 16L, 14H и 17L, 14H и 18L, 14H и 19L, 14H и 20L, 14H и 21L, 14H и 22L, 14H и 23L, 14H и 24L, 14H и 25L, 14H и 26L, 14H и 27L, 14H и 28L, 14H и 29L, 14H и 30L, 14H и 31L, 14H и 32L, 15H и 1L, 15H и 2L, 15H и 3L, 15H и 4L, 15H и 5L, 15H и 6L, 15H и 7L, 15H и 8L, 15H и 9L, 15H и 10L, 15H и 11L, 15H и 12L, 15H и 13L, 15H и 14L, 15H и 15L, 15H и 16L, 15H и 17L, 15H и 18L, 15H и 19L, 15H и 20L, 15H и 21L, 15H и 22L, 15H и 23L, 15H и 24L, 15H и 25L, 15H и 26L, 15H и 27L, 15H и 28L, 15H и 29L, 15H и 30L, 15H и 31L, 15H и 32L, 16H и 1L, 16H и 2L, 16H и 3L, 16H и 4L, 16H и 5L, 16H и 6L, 16H и 7L, 16H и 8L, 16H и 9L, 16H и 10L, 16H и 11L, 16H и 12L, 16H и 13L, 16H и 14L, 16H и 15L, 16H и 16L, 16H и 17L, 16H и 18L, 16H и 19L, 16H и 20L, 16H и 21L, 16H и 22L, 16H и 23L, 16H и 24L, 16H и 25L, 16H и 26L, 16H и 27L, 16H и 28L, 16H и 29L, 16H и 30L, 16H и 31L, 16H и 32L, 17H и 1L, 17H и 2L, 17H и 3L, 17H и 4L, 17H и 5L, 17H и 6L, 17H и 7L, 17H и 8L, 17H и 9L, 17H и 10L, 17H и 11L, 17H и 12L, 17H и 13L, 17H и 14L, 17H и 15L, 17H и 16L, 17H и 17L, 17H и 18L, 17H и 19L, 17H и 20L, 17H и 21L, 17H и 22L, 17H и 23L, 17H и 24L, 17H и 25L, 17H и 26L, 17H и 27L, 17H и 28L, 17H и 29L, 17H и 30L, 17H и 31L, 17H и 32L, 18H и 1L, 18H и 2L, 18H и 3L, 18H и 4L, 18H и 5L, 18H и 6L, 18H и 7L, 18H и 8L, 18H и 9L, 18H и 10L, 18H и 11L, 18H и 12L, 18H и 13L, 18H и 14L, 18H и 15L, 18H и 16L, 18H и 17L, 18H и 18L, 18H и 19L, 18H и 20L, 18H и 21L, 18H и 22L, 18H и 23L, 18H и 24L, 18H и 25L, 18H и 26L, 18H и 27L, 18H и 28L, 18H и 29L, 18H и 30L, 18H и 31L, 18H и 32L, 19H и 1L, 19H и 2L, 19H и 3L, 19H и 4L, 19H и 5L, 19H и 6L, 19H и 7L, 19H и 8L, 19H и 9L, 19H и 10L, 19H и 11L, 19H и 12L, 19H и 13L, 19H и 14L, 19H и 15L, 19H и 16L, 19H и 17L, 19H и 18L, 19H и 19L, 19H и 20L, 19H и 21L, 19H и 22L, 19H и 23L, 19H и 24L, 19H и 25L, 19H и 26L, 19H и 27L, 19H и 28L, 19H и 29L, 19H и 30L, 19H и 31L, 19H и 32L, 20H и 1L, 20H и 2L, 20H и 3L, 20H и 4L, 20H и 5L, 20H и 6L, 20H и 7L, 20H и 8L, 20H и 9L, 20H и 10L, 20H и 11L, 20H и 12L, 20H и 13L, 20H и 14L, 20H и 15L, 20H и 16L, 20H и 17L, 20H и 18L, 20H и 19L, 20H и 20L, 20H и 21L, 20H и 22L, 20H и 23L, 20H и 24L, 20H и 25L, 20H и 26L, 20H и 27L, 20H и 28L, 20H и 29L, 20H и 30L, 20H и 31L, 20H и 32L, 21H и 1L, 21H и 2L, 21H и 3L, 21H и 4L, 21H и 5L, 21H и 6L, 21H и 7L, 21H и 8L, 21H и 9L, 21H и 10L, 21H и 11L, 21H и 12L, 21H и 13L, 21H и 14L, 21H и 15L, 21H и 16L, 21H и 17L, 21H и 18L, 21H и 19L, 21H и 20L, 21H и 21L, 21H и 22L, 21H и 23L, 21H и 24L, 21H и 25L, 21H и 26L, 21H и 27L, 21H и 28L, 21H и 29L, 21H и 30L, 21H и 31L, 21H и 32L, 22H и 1L, 22H и 2L, 22H и 3L, 22H и 4L, 22H и 5L, 22H и 6L, 22H и 7L, 22H и 8L, 22H и 9L, 22H и 10L, 22H и 11L, 22H и 12L, 22H и 13L, 22H и 14L, 22H и 15L, 22H и 16L, 22H и 17L, 22H и 18L, 22H и 19L, 22H и 20L, 22H и 21L, 22H и 22L, 22H и 23L, 22H и 24L, 22H и 25L, 22H и 26L, 22H и 27L, 22H и 28L, 22H и 29L, 22H и 30L,

22H и 31L, 22H и 32L, 23H и 1L, 23H и 2L, 23H и 3L, 23H и 4L, 23H и 5L, 23H и 6L, 23H и 7L, 23H и 8L, 23H и 9L, 23H и 10L, 23H и 11L, 23H и 12L, 23H и 13L, 23H и 14L, 23H и 15L, 23H и 16L, 23H и 17L, 23H и 18L, 23H и 19L, 23H и 20L, 23H и 21L, 23H и 22L, 23H и 23L, 23H и 24L, 23H и 25L, 23H и 26L, 23H и 27L, 23H и 28L, 23H и 29L, 23H и 30L, 23H и 31L, 23H и 32L, 24H и 1L, 24H и 2L, 24H и 3L, 24H и 4L, 24H и 5L, 24H и 6L, 24H и 7L, 24H и 8L, 24H и 9L, 24H и 10L, 24H и 11L, 24H и 12L, 24H и 13L, 24H и 14L, 24H и 15L, 24H и 16L, 24H и 17L, 24H и 18L, 24H и 19L, 24H и 20L, 24H и 21L, 24H и 22L, 24H и 23L, 24H и 24L, 24H и 25L, 24H и 26L, 24H и 27L, 24H и 28L, 24H и 29L, 24H и 30L, 24H и 31L, 24H и 32L, 25H и 1L, 25H и 2L, 25H и 3L, 25H и 4L, 25H и 5L, 25H и 6L, 25H и 7L, 25H и 8L, 25H и 9L, 25H и 10L, 25H и 11L, 25H и 12L, 25H и 13L, 25H и 14L, 25H и 15L, 25H и 16L, 25H и 17L, 25H и 18L, 25H и 19L, 25H и 20L, 25H и 21L, 25H и 22L, 25H и 23L, 25H и 24L, 25H и 25L, 25H и 26L, 25H и 27L, 25H и 28L, 25H и 29L, 25H и 30L, 25H и 31L, 25H и 32L, 26H и 1L, 26H и 2L, 26H и 3L, 26H и 4L, 26H и 5L, 26H и 6L, 26H и 7L, 26H и 8L, 26H и 9L, 26H и 10L, 26H и 11L, 26H и 12L, 26H и 13L, 26H и 14L, 26H и 15L, 26H и 16L, 26H и 17L, 26H и 18L, 26H и 19L, 26H и 20L, 26H и 21L, 26H и 22L, 26H и 23L, 26H и 24L, 26H и 25L, 26H и 26L, 26H и 27L, 26H и 28L, 26H и 29L, 26H и 30L, 26H и 31L, 26H и 32L, 27H и 1L, 27H и 2L, 27H и 3L, 27H и 4L, 27H и 5L, 27H и 6L, 27H и 7L, 27H и 8L, 27H и 9L, 27H и 10L, 27H и 11L, 27H и 12L, 27H и 13L, 27H и 14L, 27H и 15L, 27H и 16L, 27H и 17L, 27H и 18L, 27H и 19L, 27H и 20L, 27H и 21L, 27H и 22L, 27H и 23L, 27H и 24L, 27H и 25L, 27H и 26L, 27H и 27L, 27H и 28L, 27H и 29L, 27H и 30L, 27H и 31L, 27H и 32L, 28H и 1L, 28H и 2L, 28H и 3L, 28H и 4L, 28H и 5L, 28H и 6L, 28H и 7L, 28H и 8L, 28H и 9L, 28H и 10L, 28H и 11L, 28H и 12L, 28H и 13L, 28H и 14L, 28H и 15L, 28H и 16L, 28H и 17L, 28H и 18L, 28H и 19L, 28H и 20L, 28H и 21L, 28H и 22L, 28H и 23L, 28H и 24L, 28H и 25L, 28H и 26L, 28H и 27L, 28H и 28L, 28H и 29L, 28H и 30L, 28H и 31L, 28H и 32L, 29H и 1L, 29H и 2L, 29H и 3L, 29H и 4L, 29H и 5L, 29H и 6L, 29H и 7L, 29H и 8L, 29H и 9L, 29H и 10L, 29H и 11L, 29H и 12L, 29H и 13L, 29H и 14L, 29H и 15L, 29H и 16L, 29H и 17L, 29H и 18L, 29H и 19L, 29H и 20L, 29H и 21L, 29H и 22L, 29H и 23L, 29H и 24L, 29H и 25L, 29H и 26L, 29H и 27L, 29H и 28L, 29H и 29L, 29H и 30L, 29H и 31L, 29H и 32L, 30H и 1L, 30H и 2L, 30H и 3L, 30H и 4L, 30H и 5L, 30H и 6L, 30H и 7L, 30H и 8L, 30H и 9L, 30H и 10L, 30H и 11L, 30H и 12L, 30H и 13L, 30H и 14L, 30H и 15L, 30H и 16L, 30H и 17L, 30H и 18L, 30H и 19L, 30H и 20L, 30H и 21L, 30H и 22L, 30H и 23L, 30H и 24L, 30H и 25L, 30H и 26L, 30H и 27L, 30H и 28L, 30H и 29L, 30H и 30L, 30H и 31L, 30H и 32L, 31H и 1L, 31H и 2L, 31H и 3L, 31H и 4L, 31H и 5L, 31H и 6L, 31H и 7L, 31H и 8L, 31H и 9L, 31H и 10L, 31H и 11L, 31H и 12L, 31H и 13L, 31H и 14L, 31H и 15L, 31H и 16L, 31H и 17L, 31H и 18L, 31H и 19L, 31H и 20L, 31H и 21L, 31H и 22L, 31H и 23L, 31H и 24L, 31H и 25L, 31H и 26L, 31H и 27L, 31H и 28L, 31H и

29L, 31H и 30L, 31H и 31L, 31H и 32L, 32H и 1L, 32H и 2L, 32H и 3L, 32H и 4L, 32H и 5L, 32H и 6L, 32H и 7L, 32H и 8L, 32H и 9L, 32H и 10L, 32H и 11L, 32H и 12L, 32H и 13L, 32H и 14L, 32H и 15L, 32H и 16L, 32H и 17L, 32H и 18L, 32H и 19L, 32H и 20L, 32H и 21L, 32H и 22L, 32H и 23L, 32H и 24L, 32H и 25L, 32H и 26L, 32H и 27L, 32H и 28L, 32H и 29L, 32H и 30L, 32H и 31L или 32H и 32L.

36. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем антитело является гуманизированным.

37. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем антитело является химерным или слитым с белком, не являющимся антителом.

38. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем антитело не связывается в значительной степени с клаудином 9.

39. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем антитело связывается с клаудином 6 с аффинностью, EC_{50} или K_D по меньшей мере в 100, 200 или 300 раз большей, чем оно связывается с клаудином 9.

40. Выделенное антитело по любому из предшествующих вариантов реализации, причем аминокислотная последовательность CDR, пептид VL или VH по меньшей мере или около на 90-99% идентична последовательности, как предусмотрено в данном документе, или последовательность имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен.

41. Пептид, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из последовательности, как предусмотрено в данном документе, или ее варианта.

42. Пептид по варианту реализации 41, причем пептид представляет собой пептид CDR, VL или VH.

43. Пептид по варианту реализации 41, причем пептид содержит, состоит из или по существу состоит из последовательности SEQ ID NO: 2-138, или ее варианта, или как иным образом предусмотрено в данном документе.

44. Пептид, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из последовательности, которая на 90-99% идентична последовательности, представленной в данном документе.

45. Пептид по варианту реализации изобретения 44, причем пептид содержит 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций или вставок по сравнению с последовательностью, представленной в данном документе.

46. Пептид по варианту реализации изобретения 44 или 45, причем пептид представляет собой пептид CDR, VL или VH.

47. Пептид по варианту реализации 44 или 45, причем последовательность,

представленная в данном документе, включает последовательность SEQ ID NO: 2-135, или ее вариант, или как иным образом предусмотрено в данном документе.

48. Антитело, такое как моноклональное антитело или scFv, которое связывается с эпитопом на клаудине 6, остатки которого включают T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 или любую их комбинацию.

49. Антитело, такое как моноклональное антитело или scFv, которое предпочтительно связывается с клаудином 6, а не с клаудином 9, причем указанное антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, содержащем Q156.

50. Биспецифическое антитело, содержащее первый пептид V_H, который связывается с клаудином 6, и второй пептид V_H, который связывается с другим фрагментом.

51. Антитело по варианту реализации 46, причем второй пептид V_H связывается с CD3 или 4-1BB.

52. Антитело по варианту реализации 50 или 51, причем антитело представляет собой биспецифическое антитело или при этом антитело представляет собой слитый белок.

53. Антитело по варианту реализации 50-52, дополнительно содержащее линкерный домен, который связывает антитело, которое связывается с клаудином 6, и второй пептид V_H.

54. Антитело по любому из вариантов реализации 50-53, в котором линкерный домен содержит 1, 2, 3, 4 или 5 или более повторов GGGGS (SEQ ID NO: 137).

55. Антитело по любому из вариантов реализации 50-54, причем антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102, и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного.

56. Антитело по любому из вариантов реализации 50-55, причем антитело содержит:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и последовательность CDR3

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного.

57. Антитело по любому из вариантов реализации 50-56, причем антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность любой из последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 127-135.

58. Антитело по любому из вариантов реализации 50-56, причем антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

59. Антитело по любому из вариантов реализации 50-56, причем антитело содержит:

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, и последовательность

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, или варианты любого из вышеперечисленного; или

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100, или варианты любого из вышеперечисленного.

60. Антитело по любому из вариантов реализации 50-56 или его антигенсвязывающий фрагмент, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102 и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного; и

(ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

61. Антитело по любому из вариантов реализации 50-56, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; или варианты любого из вышеперечисленного; и вариабельную область легкой цепи, содержащую

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; или варианты любого из вышеперечисленного; и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; или варианты любого из вышеперечисленного;

62. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или аминокислотную последовательность по любому из предшествующих вариантов реализации.

63. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по варианту реализации 62.

64. Клетка, содержащая нуклеиновую кислоту, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты по варианту реализации 62 или вектор по варианту реализации 63.

65. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело по любому из вариантов реализации 1-61 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую его.

66. Фармацевтическая композиция по варианту реализации 65, причем указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию для инъекций.

67. Фармацевтические композиции по вариантам реализации 65 или 66, причем указанная композиция является стерильной.

68. Фармацевтические композиции по любому из вариантов реализации 65-67, в которых указанная композиция не содержит пирогенов.

69. Фармацевтические композиции по любому из вариантов реализации 65-68, в которых композиция не содержит антител, которые не связываются с клаудином 6.

70. Способ модулирования активности клаудина 6 приведением в контакт клетки, экспрессирующей клаудин 6, с антителом к клаудину 6 или фармацевтической композицией, содержащей его, которая связывается с клаудином 6 на поверхности клетки.

71. Способ по варианту реализации 70, причем антитело представляет собой любое из антител, представленных в данном документе, или антитело по любому из вариантов реализации 1-61, или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую его.

72. Способы ингибирования функции клаудина 6 приведением в контакт клетки, экспрессирующей клаудин 6, с антителом или фармацевтической композицией, содержащей его, которое ингибирует функцию клаудина 6 путем связывания с клаудином 6.

73. Способ по варианту реализации 61, причем антитело представляет собой любое из антител, представленных в данном документе, или антитело по любому из вариантов реализации 1-61, или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую его.

74. Способ по варианту реализации 72, причем антитело представляет собой антитело или пептид по любому из вариантов реализации 1-61.

75. Способ по любому из вариантов реализации 72-74, причем антитело вводят субъекту, нуждающемуся в таком антителе.

76. Способ по варианту реализации 75, причем функцией является регулирование целостности плотного контакта.

77. Способ лечения субъекта с расстройством, опосредованным клаудином 6, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к клаудину 6, такого как любое антитело, предложенное в данном документе, или антитело по любому из вариантов реализации 1-61 или молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая их.

78. Способ согласно варианту реализации изобретения 77, причем заболевание представляет собой доброкачественное новообразование или метастатическое онкологическое заболевание, например, онкологическое заболевание яичников (например, карциному яичников), онкологическое заболевание репродуктивной системы (онкологическое заболевание молочной железы, онкологическое заболевание шейки матки, онкологическое заболевание яичек, онкологическое заболевание матки или злокачественное новообразование плаценты), онкологическое заболевание легких, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание печени, онкологическое заболевание поджелудочной железы, онкологическое заболевание желчных протоков, онкологическое заболевание мочевого пузыря, онкологическое заболевание почек, онкологическое заболевание толстой кишки, онкологическое заболевание тонкой кишки, онкологическое заболевание кожи, онкологическое заболевание головы и шеи, саркому или герминогенную опухоль.

79. Способ по варианту реализации 77 или 78, в котором антитело представляет собой антитело по любому из вариантов реализации 1-61 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую его, или фармацевтическую композицию, содержащую антитело или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

80. Способ лечения онкологического заболевания у субъекта, включающий введение терапевтического средства, которое специфически связывается с клаудином 6 и связывается с CD3 и/или 4-1BB.

81. Способ по варианту реализации 80, в котором терапевтическое средство включает антитело по любому из вариантов реализации 1-61 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую его.

82. Способ лечения онкологического заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с остатком Q156 клаудина 6, или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую его.

83. Способ по варианту реализации 77, в котором антитело содержит CDR, VL или VH, как предусмотрено в данном документе, или последовательность SEQ ID NO: 2-135.

84. Способ по варианту реализации 82 или 83, в котором антитело представляет собой гексаантитело.

85. Способ по варианту реализации 82, в котором фармацевтическая композиция содержит химерный рецептор, такой как химерный антигенный рецептор (CAR), причем рецептор содержит внеклеточный домен антитела, который включает антитело по любому из вариантов реализации 1-61 или антитело, которое связывается с остатком Q156 клаудина 6.

86. Способ по варианту реализации 85, в котором химерный рецептор содержит трансмембранный домен и внутриклеточный домен.

87. Способ по варианту реализации 85 и 86, в котором клетка содержит химерный рецептор.

88. Способ по варианту реализации 87, в котором клетка представляет собой иммунную клетку, такую как Т-клетка, макрофаг, дендритная клетка, НК-клетка и т.п.

89. Мультиспецифическое антитело, причем мультиспецифическое антитело содержит домен антитела, как представлено в данном документе.

90. Мультиспецифическое антитело по варианту реализации 89, причем домен антитела включает антитело, пептид CDR, VL или VH, как представлено в данном документе или по любому из вариантов реализации 1-61.

91. Химерный рецептор, содержащий домен антитела, как представлено в данном документе.

92. Химерный рецептор по варианту реализации 91, в котором домен антитела включает антитело, пептид CDR, VL или VH, как предусмотрено в данном документе или

по любому из вариантов реализации 1-61.

93. Композиция, содержащая антитело по любому из вариантов реализации 1-61 или домен антитела, как представлено в данном документе, связанный с лекарственным средством или другим терапевтическим средством.

94. Композиция по варианту реализации 93, в которой терапевтическое средство представляет собой цитокин, такой как IL-2.

95. Композиция по варианту реализации 93, причем композиция представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (КАЛС).

96. Композиция по любому из вариантов реализации 93-95, в которой домен антитела включает антитело, пептид CDR, VL или VH, как представлено в данном документе или по любому из вариантов реализации 1-61.

97. Гексаантитело, содержащее домен антитела, как представлено в данном документе.

98. Гексаантитело по варианту реализации 97, в котором домен антитела включает антитело, CDR, VL или пептид VH, как представлено в данном документе или по любому из вариантов реализации 1-61, или последовательность, содержащую одну или более последовательностей SEQ ID NO: 2-135.

99. Композиция, содержащая предлагаемый в данном документе пептид, такой как пептид, содержащий одну или более последовательностей SEQ ID NO: 2-135.

100. Композиция по варианту реализации 99, в которой пептид представляет собой антитело, пептид CDR, VL или VH, как представлено в данном документе, или представляет собой пептид или антитело по любому из вариантов реализации 1-61.

101. Способ обнаружения присутствия или отсутствия клаудина 6 в образце, включающий приведение образца в контакт с антителом, как представлено в данном документе и любым из предшествующих вариантов реализации, и обнаружение связывания с антигеном клаудином 6 данным антителом, при этом обнаружение связывания указывает на присутствие клаудина 6; или отсутствие обнаружения связывания с клаудином 6 указывает на отсутствие клаудина 6.

102. Способ доставки композиции в клетку, экспрессирующую клаудин 6, причем способ включает приведение в контакт клетки с антителом, как предусмотрено в данном документе, или антителом по любому из вариантов реализации 1-61, причем антитело связано с другой молекулой, которая должна быть доставлена в клетку, экспрессирующую клаудин 6.

103. Способ по варианту реализации 102, в котором антитело представляет собой антитело, пептид CDR, VL или VH, как представлено в данном документе, или

представляет собой пептид или антитело по любому из варианту реализации 1-61, или содержит одну или более последовательностей SEQ ID NO: 2-135.

104. Способы согласно вариантам реализации 102 или 103, в которых другая молекула представляет собой лекарственное средство.

105. Способ приведения в контакт композиции с клеткой, экспрессирующей клаудин 6, причем способ включает приведение клетки в контакт с антителом, как представлено в данном документе, при этом антитело связано с другой молекулой для приведения в контакт с клеткой, экспрессирующей клаудин 6.

106. Способ по варианту реализации 105, в котором антитело представляет собой антитело, пептид CDR, VL или VH, как представлено в данном документе, или представляет собой пептид или антитело по любому из варианту реализации 1-61, или содержит одну или более последовательностей SEQ ID NO: 2-135.

107. Способы по варианту реализации 105 или 106, в которых другая молекула представляет собой лекарственное средство.

108. Способ по любому из вариантов реализации 105-107, в котором клетка, экспрессирующая клаудин 6, находится в теле субъекта.

109. Способ по любому из вариантов реализации 105-108, в котором клетка представляет собой опухолевую клетку.

110. Способ согласно варианту реализации 109, в котором опухолевая клетка представляет собой клетку солидной опухоли.

111. Способ по варианту реализации 110, в котором опухолевая клетка представляет собой клетку опухоли яичника, клетку опухоли немелкоклеточного рака легкого, клетку тератомной опухоли, клетку опухоли желудка, клетку опухоли легкого, клетку опухоли молочной железы или клетку опухоли толстой кишки, или другой тип клетки опухоли или раковой клетки, предусмотренный в данном документе.

[00256] Как предусмотрено в данном документе, ДНК (или последовательности РНК), которые могут кодировать белок, могут варьироваться из-за вырожденности генетического кода. Такие варианты охватываются вариантами реализации, предусмотренными в данном документе.

[00257] Далее объект изобретения описывается со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры предоставлены только с целью иллюстрации, и формула изобретения никоим образом не должна толковаться как ограничивающая эти примеры, а должна быть истолкована как охватывающая любые и все вариации, которые становятся очевидными в результате изложенного в данном документе. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые можно

изменить или модифицировать для получения по существу аналогичных результатов.

[00258] Примеры

[00259] Пример 1: Антитела к клаудину 6 связываются с клаудином 6.

[00260] На Фиг. 1 проиллюстрированы результаты анализа связывания, показывающие, что МАб к клаудину 6 связываются с клаудином 6 человека. Эмбриональные клетки почки человека 293Т (НЕК-293Т) временно трансфицировали ДНК клаудина 6 человека (hsCLDN6) или пустым вектором вместе с GFP (pUC) в течение 22 часов. МАб к клаудину 6 (IM136, IM171, IM172 и IM173) добавляли в серийных разведениях (0,0–10 мкг/мл) и инкубировали в течение 90 мин при встряхивании. После стадии отмывки добавляли вторичные антитела для обнаружения (конъюгированные с аллофикоцианином мышиные антитела к IgG Fc человека; Southern Biotech) и инкубировали в течение 30–45 мин. Клетки промывали и флуоресценцию детектировали с помощью высокопроизводительной проточной цитометрии Intellicyt с гейтированием путем построения графика прямого рассеяния против бокового рассеяния. Данные были проанализированы в программном обеспечении GraphPad Prism на основе средней геометрической интенсивности флуоресценции для популяции клеток в каждой лунке.

[00261] Пример 2: Антитела к клаудину 6 связываются преимущественно с клаудином 6, а не с другими белками клаудинами. На Фиг. 2 проиллюстрированы результаты анализа связывания, показывающие, что МАб к клаудину 6 связываются преимущественно с клаудином 6 человека по сравнению с другими белками клаудинами. Эмбриональные клетки почки человека 293Т (НЕК-293Т) временно трансфицировали ДНК указанного белка клаудина или пустого вектора вместе с GFP (pUC) в течение 22 часов. Результаты демонстрируют, что антитела могут связываться преимущественно с клаудином 6, а не с другими членами семейства.

[00262] Пример 3: Проточная цитометрия клеток НЕК-293Т, трансфицированных плазидами, экспрессирующими указанные белки. На Фиг. 3 проиллюстрирована специфичность антител, протестированных методом проточной цитометрии, как выполнялось в Примере 2.

[00263] Пример 4: Связывание IM136 и IM171 с клетками РА-1, естественным образом экспрессирующими клаудин 6. Обнаружение методом проточной цитометрии путем окрашивания клеток РА-1 указанными антителами. На Фиг. 4 проиллюстрировано связывание антител с клетками РА-1, естественным образом экспрессирующими клаудин 6. Обнаружение методом проточной цитометрии.

[00264] Пример 5: Антитела связываются с клетками, естественным образом экспрессирующими клаудин 6. На Фиг. 5 проиллюстрировано связывание

дополнительных антител с клетками PA-1, естественным образом экспрессирующими клаудин 6. Обнаружение проточной цитометрией, как выполнялось в Примере 4. DENV представляет собой антитело отрицательного контроля (против вируса денге).

[00265] Пример 6: На Фиг. 6 проиллюстрирована специфичность связывания МАb LM171 к клаудину 6 с чипом протеома мембран (MPA), состоящим из 5300 мембранных белков человека, экспрессированных в клетках человека HEK-293. Клетки были проницаемы с помощью 0,1% сапонина, антитело добавляли к MPA в концентрации 1 мкг/мл, и связывание в библиотеке белков измеряли с помощью высокопроизводительной проточной цитометрии (Intellicyt HTFC) с использованием флуоресцентного вторичного антитела. LM171 является высокоспецифичным для клаудина 6.

[00266] Пример 7: Специфичные антитела к клаудину 6 могут функционировать с «универсальной» общей легкой цепью. Антитела, специфичные к клаудину 6, были модифицированы для замены первоначально идентифицированной легкой цепи на общую легкую цепь. Результаты, представленные в таблице ниже, демонстрируют, что общая легкая цепь также может поддерживать связывание с клаудином 6 или экспрессию/продукцию антитела. Результаты демонстрируют, что связывание с клаудином 6 в первую очередь определяется любыми переменными тяжелыми цепями и CDR, содержащимися в них, и что эти тяжелые цепи могут быть спарены с этими или другими обычными легкими цепями.

Таблица 1. Экспрессия и связывание МАb к клаудину 6. МАb к клаудину 6, полученные с использованием их естественной легкой цепи или продуцируемые с использованием другой легкой цепи. Выход представляет собой получение очищенного МАb и мкг белка, полученного из этого препарата. Связывание представляет собой связывание 66 нМ указанного МАb с клетками HEK-293T, экспрессирующими целевой клаудин 6. Контроли представляют собой те же МАb, окрашивающие клетки HEK-293T, не трансфицированные клаудином 6. Окрашивание обнаруживали с помощью проточной цитометрии (средняя геометрическая интенсивность флуоресценции). н/д, нет данных.

Мишень	MAb	Выход (мкг)	Связывание
CLDN6	IM179	116,2	н/д
CLDN6	IM179 с F10h cLC	152,0	н/д
CLDN6	IM180	178,5	46 870
CLDN6	IM180 с F10h cLC	166,3	10 085

Контроль (- CLDN6)	IM180 с F10h cLC	166,3	288
CLDN6	IM271	112,6	62 993
CLDN6	IM271 с F10h cLC	124,2	160 301
Контроль (- CLDN6)	IM271 с F10h cLC	124,2	312

[00267] Пример 8: Идентификация критических остатков для связывания Ab.

Результаты картирования эпитопов с помощью мутагенеза методом дробовика. Средняя реакционная способность связывания (и диапазоны) перечислены для всех идентифицированных критических остатков. Критические остатки для связывания Ab (заштрихованные серым) представляли собой остатки, мутации которых были отрицательными для связывания с тестируемыми Ab (<30% реактивности дикого типа), но положительными для связывания с контрольным MAб 3656. MAб 3001-D5 и 3656 представляют собой антитела к клаудину, которые обладают перекрестной реактивностью и связывают клаудин 6 и клаудин 9. Таким образом, эпитоп для MAб IM136 включает остатки E48, D68, P74, D76 и R158. Эпитоп для MAб IM171 включает T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156 и R158. Эпитоп для MAб IM172 включает N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156 и R158. Эпитоп для MAб IM173 включает E48, Y67, Q156 и R158. Например, данные показывают, что антитело, которое имеет преимущественное связывание с клаудином 6, а не с клаудином 9, предпочтительно содержит в качестве остатка эпитопа Q156. Данные проиллюстрированы на Фиг. 8.

[00268] Пример 9: CAR-T-клетки, экспрессирующие антитело к клаудину 6 IM136, активируются клетками, экспрессирующими клаудин 6 человека или мыши. CAR-T-клетки без антител к клаудину («CAR-отрицательные Т-клетки») не активируются клетками, экспрессирующими клаудин 6. Активацию клеток измеряли по экспрессии CD69 после совместной инкубации клеток в течение ночи, что определяется с помощью проточной цитометрии с антителом к CD69. Данные проиллюстрированы на Фиг. 7. Химерный рецептор содержит внеклеточный домен, содержащий описанное в данном документе антитело к клаудину 6 (IM136) в виде scFv (VL-линкер-VH), слитого с трансмембранным доменом CD8, 4-1BB и сигнальными доменами CD3-дзета. Эта конструкция основана на конструкции CAR, описанной в Milone et al., *Molecular Therapy* vol. 17 no. 8, 1453–1464 aug. 2009, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[00269] Пример 10: Антитела к клаудину 6 специфически связываются с клаудином 6

[00270] В таблице ниже представлена информация о связывании различных антител. Антитела тестировали на связывание с клаудином 6, а также на демонстрацию специфичности такого связывания с CLDN9, CLDN4 и CLDN3.

Антитело	Связывание CLDN6 (EC50)	CLDN9	CLDN 4	CLDN 3
IM-271	менее чем 4 нМ	+/-	-	-
IM-271-1HAQ	менее чем 4 нМ	+/-	+/-	-
IM-271-1HBG	менее чем 4 нМ	-	-	-
IM-271-1HFJ	менее чем 4 нМ	-	-	-
IM-271-1HEP	менее чем 4 нМ	-	-	-
IM-271-1HHP	менее чем 4 нМ	-	+/-	-
IM-35-N1F09- 1HA	менее чем 4 нМ	+	+	+
IM-271-1HBF	менее чем 4 нМ	-	+/-	-
IM-271-1HFB	менее чем 4 нМ	-	-	-
IM-271-1HHR	менее чем 4 нМ	-	+/-	+/-
IM-271-1HGT	менее чем 4 нМ	+	+	+/-
IM-35-N2H07- 1HA	менее чем 4 нМ	+	+/-	-

Аффинность различных антител к CLDN6 по сравнению с CLDN9, CLDN3 и CLDN4 измеряли с помощью биосенсора. Биосенсорное измерение аффинности различных антител к белкам определяли с использованием Forte Octet, который использовали для биосенсорных измерений, с использованием интактных белков клаудинов, встроенных в вирусоподобные частицы (липochастицы). K_D для различных антител показана ниже.

Антитело	CLDN6 (K_D)	CLDN9 (K_D)
IM-136	12 нМ	386 нМ
IM-171	3,0 нМ	902 нМ
IM-172	Менее 0,1 нМ	81 нМ
IM-173	0,32 нМ	н/д
Клинический ориентир	0,11 нМ	94 нМ

[00271] Данные демонстрируют, что антитела могут специфически связываться с клаудином 6 без значительного связывания с CLDN9, CLDN4 и CLDN3.

[00272] Таким образом, указанные варианты реализации и примеры демонстрируют продукцию и специфичность антител к клаудину 6, которые можно использовать для различных способов, как предусмотрено в данном документе.

[00273] Раскрытия всех без исключения патентов, патентных заявок, публикаций и номеров доступа, процитированных в данном документе, тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00274] Хотя настоящее изобретение раскрыто со ссылкой на различные варианты реализации, очевидно, что другие варианты реализации и их вариации могут быть разработаны другими специалистами в данной области техники без отклонения от истинной сущности и объема данного изобретения. Прилагаемая формула изобретения предназначена для включения всех таких вариантов реализации и эквивалентных вариантов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело или его выделенная форма, которое связывается с клаудином 6 с аффинностью менее чем 10 нМ и с по меньшей мере в 100 раз лучшей EC₅₀, чем для клаудина 9, клаудина 3 и/или клаудина 4.

2. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143 или 145, или вариант любого из вышеперечисленного; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144 или 146, или вариант любого из вышеперечисленного; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или вариант любого из вышеперечисленного.

3. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; и последовательность CDR3 тяжелой

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92, или варианты любого из вышеперечисленного; или

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97, или варианты любого из вышеперечисленного.

4. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность любой из последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 127-135.

5. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

6. Антитело по п. 5, отличающееся тем, что антитело содержит:
вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89, или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, или варианты любого из вышеперечисленного; или

вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100, или варианты любого из вышеперечисленного.

7. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, или его антигенсвязывающий фрагмент, отличающееся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102 и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного; и

(ii) переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

8. Антитело или его выделенная форма, или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающееся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; или варианты любого из вышеперечисленного; и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60; или варианты любого из вышеперечисленного;

переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; или варианты любого из вышеперечисленного; и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60; или варианты любого из вышеперечисленного;

переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42; или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; или варианты любого из вышеперечисленного; и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; или варианты любого из вышеперечисленного;

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; или варианты любого из вышеперечисленного; и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; или варианты любого из вышеперечисленного.

9. Антитело или его выделенная форма по п. 1, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность V_L SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122 или SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134 или SEQ ID NO: 135,

или любые варианты вышеперечисленного.

10. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность V_L SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134 или SEQ ID NO: 135, или любые варианты вышеперечисленного.

11. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность V_L SEQ ID NO: 127 или SEQ ID NO: 128.

12. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121 или SEQ ID NO: 123, или любой ее вариант.

13. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит V_H , причем CDR V_H содержит:

1H. GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); и AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); или

2H. GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); и SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

3H. GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); и SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); или

4H. GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); и DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); или

5H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); и САКАAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); или

6H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); и САКСVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

7H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRTTYG (SEQ ID NO: 38); и САКСYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); или

8H. GFTFSSYSMFWV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); и САКDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); или

9H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); и
САКААГРТЫРГВАТЪІАДСІДА (SEQ ID NO: 27); или

10H. GDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46);
и САКСВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

11H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRTYA (SEQ ID NO: 48); и
САКСЫСТАВТГСДВЪІАГГСІДА (SEQ ID NO: 39); или

12H. GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); и
САКДАВГЪІСГWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); или

13H. GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54);
и САКСВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

14H. GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); VAGISSSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54);
и САКСВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); или

15H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СВГНГНСWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

16H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СВГНГНСWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61); или

17H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СВГСГВSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63); или

18H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СМГСГВSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); или

19H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СМГСГВSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66); или

20H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СВГСГВSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67); или

21H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СМГСГВSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); или

22H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СМГСГВSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 126); или

23H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СВГСГВSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); или

24H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
СВГСГВSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); или

25H. SYGMS (SEQ ID NO: 71); GIGSSGIYTHYADSVKG (SEQ ID NO: 72); и
СПГДСДВСГВАВГЪІСРВАВГІДА (SEQ ID NO: 73); или

26H. GYAMS (SEQ ID NO: 76); GIYSSGSYTFYADSVKG (SEQ ID NO: 77); и

GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO: 78); или

27H. SYDMG (SEQ ID NO: 80); SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81); и
AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); или

28H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86); и
SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

29H. SYTMQ (SEQ ID NO: 90); GIYSGSRTTYGAAVQG (SEQ ID NO: 91); и
SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); или

30H. SYSMF (SEQ ID NO: 95); GIDSGSTTFYGSAAVKG (SEQ ID NO: 96); и
DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); или

31H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); и
SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); или

32H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYADSVKG (SEQ ID NO: 102); и
SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57).

14. Антитело по пп. 1 или 13, или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит V_L , причем V_L содержит CDR:

1L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); и
GSADSNSIGI (SEQ ID NO: 85); или

2L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI
(SEQ ID NO: 89); или

3L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и
GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); или

4L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); и GGWDSSGGI
(SEQ ID NO: 100); или

5L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); и
CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); или

6L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и
CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); или

7L. CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и
CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); или

8L. CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); и
CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); или

9L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); и
CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); или

10L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и

CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); или

11L. CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); и CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); или

12L. CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); и CGGWDSSTGGIF (SEQ ID NO: 42); или

13L. CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51); и CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); или

14L. CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51); и CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); или

15L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

16L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

17L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

18L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

19L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

20L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

21L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

22L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

23L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

24L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70); или

25L. SGGYNGHYG (SEQ ID NO: 74); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75); или

26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSEDSSSGAGI (SEQ ID NO: 79); или

27L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); и GSADSN SIGI (SEQ ID NO: 85); или

28L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); или

29L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); или

30L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); и GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); или

31L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); и GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); или

32L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); и GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89).

15. Антитело по п. 1 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело содержит CDR: 1H и 1L, 1H и 2L, 1H и 3L, 1H и 4L, 1H и 5L, 1H и 6L, 1H и 7L, 1H и 8L, 1H и 9L, 1H и 10L, 1H и 11L, 1H и 12L, 1H и 13L, 1H и 14L, 1H и 15L, 1H и 16L, 1H и 17L, 1H и 18L, 1H и 19L, 1H и 20L, 1H и 21L, 1H и 22L, 1H и 23L, 1H и 24L, 1H и 25L, 1H и 26L, 1H и 27L, 1H и 28L, 1H и 29L, 1H и 30L, 1H и 31L, 1H и 32L, 2H и 1L, 2H и 2L, 2H и 3L, 2H и 4L, 2H и 5L, 2H и 6L, 2H и 7L, 2H и 8L, 2H и 9L, 2H и 10L, 2H и 11L, 2H и 12L, 2H и 13L, 2H и 14L, 2H и 15L, 2H и 16L, 2H и 17L, 2H и 18L, 2H и 19L, 2H и 20L, 2H и 21L, 2H и 22L, 2H и 23L, 2H и 24L, 2H и 25L, 2H и 26L, 2H и 27L, 2H и 28L, 2H и 29L, 2H и 30L, 2H и 31L, 2H и 32L, 3H и 1L, 3H и 2L, 3H и 3L, 3H и 4L, 3H и 5L, 3H и 6L, 3H и 7L, 3H и 8L, 3H и 9L, 3H и 10L, 3H и 11L, 3H и 12L, 3H и 13L, 3H и 14L, 3H и 15L, 3H и 16L, 3H и 17L, 3H и 18L, 3H и 19L, 3H и 20L, 3H и 21L, 3H и 22L, 3H и 23L, 3H и 24L, 3H и 25L, 3H и 26L, 3H и 27L, 3H и 28L, 3H и 29L, 3H и 30L, 3H и 31L, 3H и 32L, 4H и 1L, 4H и 2L, 4H и 3L, 4H и 4L, 4H и 5L, 4H и 6L, 4H и 7L, 4H и 8L, 4H и 9L, 4H и 10L, 4H и 11L, 4H и 12L, 4H и 13L, 4H и 14L, 4H и 15L, 4H и 16L, 4H и 17L, 4H и 18L, 4H и 19L, 4H и 20L, 4H и 21L, 4H и 22L, 4H и 23L, 4H и 24L, 4H и 25L, 4H и 26L, 4H и 27L, 4H и 28L, 4H и 29L, 4H и 30L, 4H и 31L, 4H и 32L, 5H и 1L, 5H и 2L, 5H и 3L, 5H и 4L, 5H и 5L, 5H и 6L, 5H и 7L, 5H и 8L, 5H и 9L, 5H и 10L, 5H и 11L, 5H и 12L, 5H и 13L, 5H и 14L, 5H и 15L, 5H и 16L, 5H и 17L, 5H и 18L, 5H и 19L, 5H и 20L, 5H и 21L, 5H и 22L, 5H и 23L, 5H и 24L, 5H и 25L, 5H и 26L, 5H и 27L, 5H и 28L, 5H и 29L, 5H и 30L, 5H и 31L, 5H и 32L, 6H и 1L, 6H и 2L, 6H и 3L, 6H и 4L, 6H и 5L, 6H и 6L, 6H и 7L, 6H и 8L, 6H и 9L, 6H и 10L, 6H и 11L, 6H и 12L, 6H и 13L, 6H и 14L, 6H и 15L, 6H и 16L, 6H и 17L, 6H и 18L, 6H и 19L, 6H и 20L, 6H и 21L, 6H и 22L, 6H и 23L, 6H и 24L, 6H и 25L, 6H и 26L, 6H и 27L, 6H и 28L, 6H и 29L, 6H и 30L, 6H и 31L, 6H и 32L, 7H и 1L, 7H и 2L, 7H и 3L, 7H и 4L, 7H и 5L, 7H и 6L, 7H и 7L, 7H и 8L, 7H и 9L, 7H и 10L, 7H и 11L, 7H и 12L, 7H и 13L, 7H и 14L, 7H и 15L, 7H и 16L, 7H и 17L, 7H и 18L, 7H и 19L, 7H и 20L,

7H и 21L, 7H и 22L, 7H и 23L, 7H и 24L, 7H и 25L, 7H и 26L, 7H и 27L, 7H и 28L, 7H и 29L, 7H и 30L, 7H и 31L, 7H и 32L, 8H и 1L, 8H и 2L, 8H и 3L, 8H и 4L, 8H и 5L, 8H и 6L, 8H и 7L, 8H и 8L, 8H и 9L, 8H и 10L, 8H и 11L, 8H и 12L, 8H и 13L, 8H и 14L, 8H и 15L, 8H и 16L, 8H и 17L, 8H и 18L, 8H и 19L, 8H и 20L, 8H и 21L, 8H и 22L, 8H и 23L, 8H и 24L, 8H и 25L, 8H и 26L, 8H и 27L, 8H и 28L, 8H и 29L, 8H и 30L, 8H и 31L, 8H и 32L, 9H и 1L, 9H и 2L, 9H и 3L, 9H и 4L, 9H и 5L, 9H и 6L, 9H и 7L, 9H и 8L, 9H и 9L, 9H и 10L, 9H и 11L, 9H и 12L, 9H и 13L, 9H и 14L, 9H и 15L, 9H и 16L, 9H и 17L, 9H и 18L, 9H и 19L, 9H и 20L, 9H и 21L, 9H и 22L, 9H и 23L, 9H и 24L, 9H и 25L, 9H и 26L, 9H и 27L, 9H и 28L, 9H и 29L, 9H и 30L, 9H и 31L, 9H и 32L, 10H и 1L, 10H и 2L, 10H и 3L, 10H и 4L, 10H и 5L, 10H и 6L, 10H и 7L, 10H и 8L, 10H и 9L, 10H и 10L, 10H и 11L, 10H и 12L, 10H и 13L, 10H и 14L, 10H и 15L, 10H и 16L, 10H и 17L, 10H и 18L, 10H и 19L, 10H и 20L, 10H и 21L, 10H и 22L, 10H и 23L, 10H и 24L, 10H и 25L, 10H и 26L, 10H и 27L, 10H и 28L, 10H и 29L, 10H и 30L, 10H и 31L, 10H и 32L, 11H и 1L, 11H и 2L, 11H и 3L, 11H и 4L, 11H и 5L, 11H и 6L, 11H и 7L, 11H и 8L, 11H и 9L, 11H и 10L, 11H и 11L, 11H и 12L, 11H и 13L, 11H и 14L, 11H и 15L, 11H и 16L, 11H и 17L, 11H и 18L, 11H и 19L, 11H и 20L, 11H и 21L, 11H и 22L, 11H и 23L, 11H и 24L, 11H и 25L, 11H и 26L, 11H и 27L, 11H и 28L, 11H и 29L, 11H и 30L, 11H и 31L, 11H и 32L, 12H и 1L, 12H и 2L, 12H и 3L, 12H и 4L, 12H и 5L, 12H и 6L, 12H и 7L, 12H и 8L, 12H и 9L, 12H и 10L, 12H и 11L, 12H и 12L, 12H и 13L, 12H и 14L, 12H и 15L, 12H и 16L, 12H и 17L, 12H и 18L, 12H и 19L, 12H и 20L, 12H и 21L, 12H и 22L, 12H и 23L, 12H и 24L, 12H и 25L, 12H и 26L, 12H и 27L, 12H и 28L, 12H и 29L, 12H и 30L, 12H и 31L, 12H и 32L, 13H и 1L, 13H и 2L, 13H и 3L, 13H и 4L, 13H и 5L, 13H и 6L, 13H и 7L, 13H и 8L, 13H и 9L, 13H и 10L, 13H и 11L, 13H и 12L, 13H и 13L, 13H и 14L, 13H и 15L, 13H и 16L, 13H и 17L, 13H и 18L, 13H и 19L, 13H и 20L, 13H и 21L, 13H и 22L, 13H и 23L, 13H и 24L, 13H и 25L, 13H и 26L, 13H и 27L, 13H и 28L, 13H и 29L, 13H и 30L, 13H и 31L, 13H и 32L, 14H и 1L, 14H и 2L, 14H и 3L, 14H и 4L, 14H и 5L, 14H и 6L, 14H и 7L, 14H и 8L, 14H и 9L, 14H и 10L, 14H и 11L, 14H и 12L, 14H и 13L, 14H и 14L, 14H и 15L, 14H и 16L, 14H и 17L, 14H и 18L, 14H и 19L, 14H и 20L, 14H и 21L, 14H и 22L, 14H и 23L, 14H и 24L, 14H и 25L, 14H и 26L, 14H и 27L, 14H и 28L, 14H и 29L, 14H и 30L, 14H и 31L, 14H и 32L, 15H и 1L, 15H и 2L, 15H и 3L, 15H и 4L, 15H и 5L, 15H и 6L, 15H и 7L, 15H и 8L, 15H и 9L, 15H и 10L, 15H и 11L, 15H и 12L, 15H и 13L, 15H и 14L, 15H и 15L, 15H и 16L, 15H и 17L, 15H и 18L, 15H и 19L, 15H и 20L, 15H и 21L, 15H и 22L, 15H и 23L, 15H и 24L, 15H и 25L, 15H и 26L, 15H и 27L, 15H и 28L, 15H и 29L, 15H и 30L, 15H и 31L, 15H и 32L, 16H и 1L, 16H и 2L, 16H и 3L, 16H и 4L, 16H и 5L, 16H и 6L, 16H и 7L, 16H и 8L, 16H и 9L, 16H и 10L, 16H и 11L, 16H и 12L, 16H и 13L, 16H и 14L, 16H и 15L, 16H и 16L, 16H и 17L, 16H и 18L, 16H и 19L, 16H и 20L, 16H и 21L, 16H и 22L, 16H и 23L, 16H и 24L, 16H и 25L, 16H и 26L, 16H и 27L, 16H и 28L,

16H и 29L, 16H и 30L, 16H и 31L, 16H и 32L, 17H и 1L, 17H и 2L, 17H и 3L, 17H и 4L, 17H и 5L, 17H и 6L, 17H и 7L, 17H и 8L, 17H и 9L, 17H и 10L, 17H и 11L, 17H и 12L, 17H и 13L, 17H и 14L, 17H и 15L, 17H и 16L, 17H и 17L, 17H и 18L, 17H и 19L, 17H и 20L, 17H и 21L, 17H и 22L, 17H и 23L, 17H и 24L, 17H и 25L, 17H и 26L, 17H и 27L, 17H и 28L, 17H и 29L, 17H и 30L, 17H и 31L, 17H и 32L, 18H и 1L, 18H и 2L, 18H и 3L, 18H и 4L, 18H и 5L, 18H и 6L, 18H и 7L, 18H и 8L, 18H и 9L, 18H и 10L, 18H и 11L, 18H и 12L, 18H и 13L, 18H и 14L, 18H и 15L, 18H и 16L, 18H и 17L, 18H и 18L, 18H и 19L, 18H и 20L, 18H и 21L, 18H и 22L, 18H и 23L, 18H и 24L, 18H и 25L, 18H и 26L, 18H и 27L, 18H и 28L, 18H и 29L, 18H и 30L, 18H и 31L, 18H и 32L, 19H и 1L, 19H и 2L, 19H и 3L, 19H и 4L, 19H и 5L, 19H и 6L, 19H и 7L, 19H и 8L, 19H и 9L, 19H и 10L, 19H и 11L, 19H и 12L, 19H и 13L, 19H и 14L, 19H и 15L, 19H и 16L, 19H и 17L, 19H и 18L, 19H и 19L, 19H и 20L, 19H и 21L, 19H и 22L, 19H и 23L, 19H и 24L, 19H и 25L, 19H и 26L, 19H и 27L, 19H и 28L, 19H и 29L, 19H и 30L, 19H и 31L, 19H и 32L, 20H и 1L, 20H и 2L, 20H и 3L, 20H и 4L, 20H и 5L, 20H и 6L, 20H и 7L, 20H и 8L, 20H и 9L, 20H и 10L, 20H и 11L, 20H и 12L, 20H и 13L, 20H и 14L, 20H и 15L, 20H и 16L, 20H и 17L, 20H и 18L, 20H и 19L, 20H и 20L, 20H и 21L, 20H и 22L, 20H и 23L, 20H и 24L, 20H и 25L, 20H и 26L, 20H и 27L, 20H и 28L, 20H и 29L, 20H и 30L, 20H и 31L, 20H и 32L, 21H и 1L, 21H и 2L, 21H и 3L, 21H и 4L, 21H и 5L, 21H и 6L, 21H и 7L, 21H и 8L, 21H и 9L, 21H и 10L, 21H и 11L, 21H и 12L, 21H и 13L, 21H и 14L, 21H и 15L, 21H и 16L, 21H и 17L, 21H и 18L, 21H и 19L, 21H и 20L, 21H и 21L, 21H и 22L, 21H и 23L, 21H и 24L, 21H и 25L, 21H и 26L, 21H и 27L, 21H и 28L, 21H и 29L, 21H и 30L, 21H и 31L, 21H и 32L, 22H и 1L, 22H и 2L, 22H и 3L, 22H и 4L, 22H и 5L, 22H и 6L, 22H и 7L, 22H и 8L, 22H и 9L, 22H и 10L, 22H и 11L, 22H и 12L, 22H и 13L, 22H и 14L, 22H и 15L, 22H и 16L, 22H и 17L, 22H и 18L, 22H и 19L, 22H и 20L, 22H и 21L, 22H и 22L, 22H и 23L, 22H и 24L, 22H и 25L, 22H и 26L, 22H и 27L, 22H и 28L, 22H и 29L, 22H и 30L, 22H и 31L, 22H и 32L, 23H и 1L, 23H и 2L, 23H и 3L, 23H и 4L, 23H и 5L, 23H и 6L, 23H и 7L, 23H и 8L, 23H и 9L, 23H и 10L, 23H и 11L, 23H и 12L, 23H и 13L, 23H и 14L, 23H и 15L, 23H и 16L, 23H и 17L, 23H и 18L, 23H и 19L, 23H и 20L, 23H и 21L, 23H и 22L, 23H и 23L, 23H и 24L, 23H и 25L, 23H и 26L, 23H и 27L, 23H и 28L, 23H и 29L, 23H и 30L, 23H и 31L, 23H и 32L, 24H и 1L, 24H и 2L, 24H и 3L, 24H и 4L, 24H и 5L, 24H и 6L, 24H и 7L, 24H и 8L, 24H и 9L, 24H и 10L, 24H и 11L, 24H и 12L, 24H и 13L, 24H и 14L, 24H и 15L, 24H и 16L, 24H и 17L, 24H и 18L, 24H и 19L, 24H и 20L, 24H и 21L, 24H и 22L, 24H и 23L, 24H и 24L, 24H и 25L, 24H и 26L, 24H и 27L, 24H и 28L, 24H и 29L, 24H и 30L, 24H и 31L, 24H и 32L, 25H и 1L, 25H и 2L, 25H и 3L, 25H и 4L, 25H и 5L, 25H и 6L, 25H и 7L, 25H и 8L, 25H и 9L, 25H и 10L, 25H и 11L, 25H и 12L, 25H и 13L, 25H и 14L, 25H и 15L, 25H и 16L, 25H и 17L, 25H и 18L, 25H и 19L, 25H и 20L, 25H и 21L, 25H и 22L, 25H и 23L, 25H и 24L, 25H и 25L, 25H и 26L, 25H и 27L, 25H и 28L,

25H и 29L, 25H и 30L, 25H и 31L, 25H и 32L, 26H и 1L, 26H и 2L, 26H и 3L, 26H и 4L, 26H и 5L, 26H и 6L, 26H и 7L, 26H и 8L, 26H и 9L, 26H и 10L, 26H и 11L, 26H и 12L, 26H и 13L, 26H и 14L, 26H и 15L, 26H и 16L, 26H и 17L, 26H и 18L, 26H и 19L, 26H и 20L, 26H и 21L, 26H и 22L, 26H и 23L, 26H и 24L, 26H и 25L, 26H и 26L, 26H и 27L, 26H и 28L, 26H и 29L, 26H и 30L, 26H и 31L, 26H и 32L, 27H и 1L, 27H и 2L, 27H и 3L, 27H и 4L, 27H и 5L, 27H и 6L, 27H и 7L, 27H и 8L, 27H и 9L, 27H и 10L, 27H и 11L, 27H и 12L, 27H и 13L, 27H и 14L, 27H и 15L, 27H и 16L, 27H и 17L, 27H и 18L, 27H и 19L, 27H и 20L, 27H и 21L, 27H и 22L, 27H и 23L, 27H и 24L, 27H и 25L, 27H и 26L, 27H и 27L, 27H и 28L, 27H и 29L, 27H и 30L, 27H и 31L, 27H и 32L, 28H и 1L, 28H и 2L, 28H и 3L, 28H и 4L, 28H и 5L, 28H и 6L, 28H и 7L, 28H и 8L, 28H и 9L, 28H и 10L, 28H и 11L, 28H и 12L, 28H и 13L, 28H и 14L, 28H и 15L, 28H и 16L, 28H и 17L, 28H и 18L, 28H и 19L, 28H и 20L, 28H и 21L, 28H и 22L, 28H и 23L, 28H и 24L, 28H и 25L, 28H и 26L, 28H и 27L, 28H и 28L, 28H и 29L, 28H и 30L, 28H и 31L, 28H и 32L, 29H и 1L, 29H и 2L, 29H и 3L, 29H и 4L, 29H и 5L, 29H и 6L, 29H и 7L, 29H и 8L, 29H и 9L, 29H и 10L, 29H и 11L, 29H и 12L, 29H и 13L, 29H и 14L, 29H и 15L, 29H и 16L, 29H и 17L, 29H и 18L, 29H и 19L, 29H и 20L, 29H и 21L, 29H и 22L, 29H и 23L, 29H и 24L, 29H и 25L, 29H и 26L, 29H и 27L, 29H и 28L, 29H и 29L, 29H и 30L, 29H и 31L, 29H и 32L, 30H и 1L, 30H и 2L, 30H и 3L, 30H и 4L, 30H и 5L, 30H и 6L, 30H и 7L, 30H и 8L, 30H и 9L, 30H и 10L, 30H и 11L, 30H и 12L, 30H и 13L, 30H и 14L, 30H и 15L, 30H и 16L, 30H и 17L, 30H и 18L, 30H и 19L, 30H и 20L, 30H и 21L, 30H и 22L, 30H и 23L, 30H и 24L, 30H и 25L, 30H и 26L, 30H и 27L, 30H и 28L, 30H и 29L, 30H и 30L, 30H и 31L, 30H и 32L, 31H и 1L, 31H и 2L, 31H и 3L, 31H и 4L, 31H и 5L, 31H и 6L, 31H и 7L, 31H и 8L, 31H и 9L, 31H и 10L, 31H и 11L, 31H и 12L, 31H и 13L, 31H и 14L, 31H и 15L, 31H и 16L, 31H и 17L, 31H и 18L, 31H и 19L, 31H и 20L, 31H и 21L, 31H и 22L, 31H и 23L, 31H и 24L, 31H и 25L, 31H и 26L, 31H и 27L, 31H и 28L, 31H и 29L, 31H и 30L, 31H и 31L, 31H и 32L, 32H и 1L, 32H и 2L, 32H и 3L, 32H и 4L, 32H и 5L, 32H и 6L, 32H и 7L, 32H и 8L, 32H и 9L, 32H и 10L, 32H и 11L, 32H и 12L, 32H и 13L, 32H и 14L, 32H и 15L, 32H и 16L, 32H и 17L, 32H и 18L, 32H и 19L, 32H и 20L, 32H и 21L, 32H и 22L, 32H и 23L, 32H и 24L, 32H и 25L, 32H и 26L, 32H и 27L, 32H и 28L, 32H и 29L, 32H и 30L, 32H и 31L или 32H и 32L.

16. Антитело по любому из пп. 1-15 или его выделенная форма, отличающееся тем, что антитело представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело или антитело курицы.

17. Пептид, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из последовательности SEQ ID NO: 2-135, или ее варианта.

18. Пептид, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из последовательности, которая на 90-99% идентична белку, содержащему последовательность SEQ ID NO: 2-135.

19. Пептид по п. 18, отличающийся тем, что пептид содержит 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций или вставок по сравнению с последовательностью SEQ ID NO: 2-135.

20. Антитело, такое как моноклональное антитело или scFv, которое связывается с эпитопом на клаудине 6, остатки которого включают T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158 или любую их комбинацию.

21. Антитело, такое как моноклональное антитело или scFv, которое предпочтительно связывается с клаудином 6, а не с клаудином 9, причем указанное антитело связывается с эпитопом на клаудине 6, содержащем Q156.

22. Биспецифическое антитело, содержащее первый пептид V_H , который связывается с клаудином 6, и второй пептид V_H , который связывается с другим фрагментом.

23. Биспецифическое антитело по п. 22, отличающееся тем, что указанное антитело содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, причем последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90 или 95; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101 или 102, и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92 или 97, или варианты любого из вышеперечисленного.

24. Биспецифическое антитело по пп. 22 или 23, отличающееся тем, что указанное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность любой из последовательностей SEQ ID NO: 127-135.

25. Биспецифическое антитело по пп. 22 или 23, отличающееся тем, что антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем последовательность CDR1 легкой цепи имеет

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93 или 98; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88 или 99, и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, или варианты любого из вышеперечисленного.

26. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело по любому из пп. 1-16 или аминокислотную последовательность по пп. 17-25.

27. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 26.

28. Клетка, содержащая нуклеиновую кислоту, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты по п. 26 или вектор по п. 27.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело, пептид или белок по любому из пп. 1-25 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

30. Способ модуляции активности клаудина 6 приведением в контакт клетки, экспрессирующей клаудин 6, с антителом к клаудину 6 или фармацевтической композицией, содержащей антитело к клаудину 6, которое связывается с клаудином 6 на поверхности клетки, причем указанное антитело представляет собой антитело или белок по любому из пп. 1-25, или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

31. Способ ингибирования функции клаудина 6 приведением в контакт клетки, экспрессирующей клаудин 6, с антителом или фармацевтической композицией, содержащей антитело, которое ингибирует функцию клаудина 6 путем связывания с клаудином 6, причем указанное антитело представляет собой антитело или белок по любому из пп. 1-25 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

32. Способ лечения субъекта с расстройством, опосредованным клаудином 6, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к клаудину 6, причем указанное антитело представляет собой антитело или белок по любому из пп. 1-25 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что расстройство представляет собой

доброкачественное новообразование или метастатическое онкологическое заболевание, например, онкологическое заболевание яичников, карциному яичников, онкологическое заболевание репродуктивной системы, онкологическое заболевание молочной железы, онкологическое заболевание шейки матки, онкологическое заболевание яичек, онкологическое заболевание матки, злокачественное новообразование плаценты, онкологическое заболевание легких, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание печени, онкологическое заболевание поджелудочной железы, онкологическое заболевание желчных протоков, онкологическое заболевание мочевого пузыря, онкологическое заболевание почек, онкологическое заболевание толстой кишки, онкологическое заболевание тонкой кишки, онкологическое заболевание кожи, онкологическое заболевание головы и шеи, саркому или герминогенную опухоль.

34. Способ лечения онкологического заболевания у субъекта, включающий введение терапевтического средства, которое специфически связывается с клаудином 6 и связывается с CD3 и/или 4-1BB, причем указанное антитело представляет собой антитело или белок по любому из пп. 1-25 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

35. Способ лечения онкологического заболевания у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело, которое связывается с остатком Q156 клаудина 6, или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую его.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что антитело содержит CDR, VL или VH, содержащие одну или более последовательностей белка SEQ ID NO: 2-135.

37. Способ по п. 35, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит химерный рецептор, причем указанный рецептор содержит внеклеточный домен антитела, который включает антитело по любому из пп. 1-25.

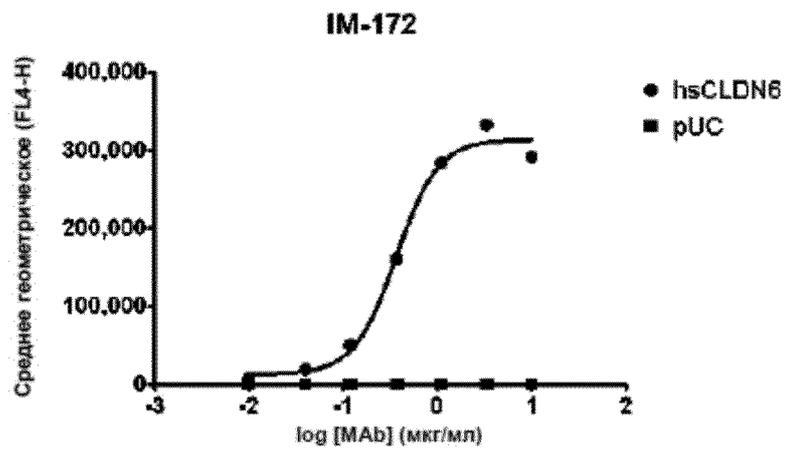
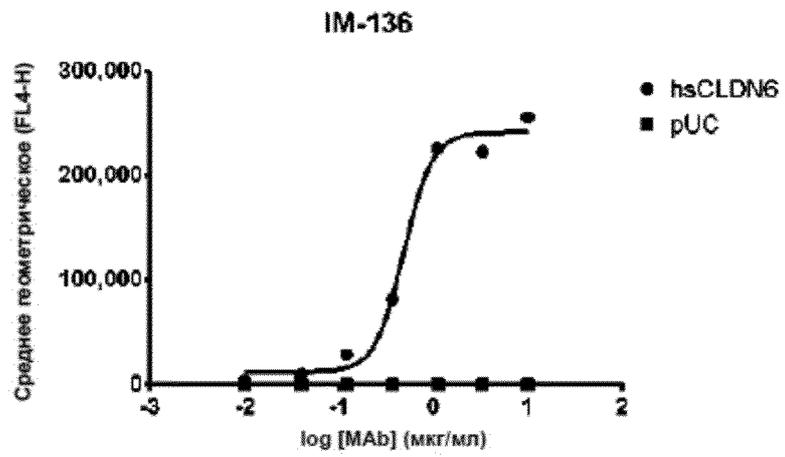
38. Композиция, содержащая антитело или белок по любому из пп. 1-25, конъюгированные с лекарственным средством или другим терапевтическим средством.

39. Композиция по п. 38, отличающаяся тем, что терапевтическое средство представляет собой цитокин, такой как IL-2.

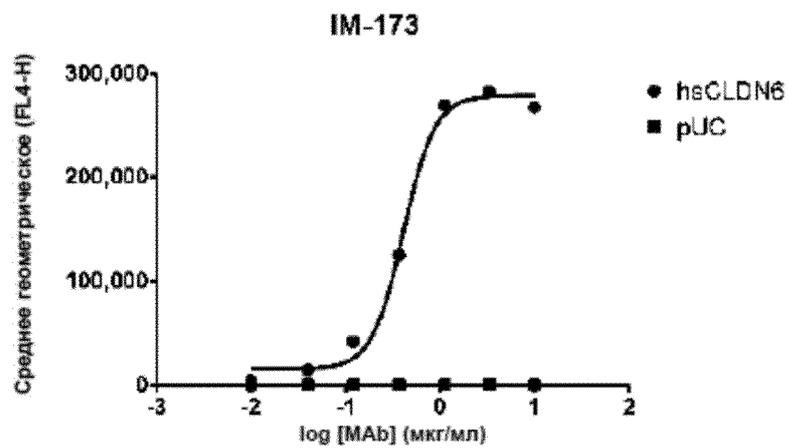
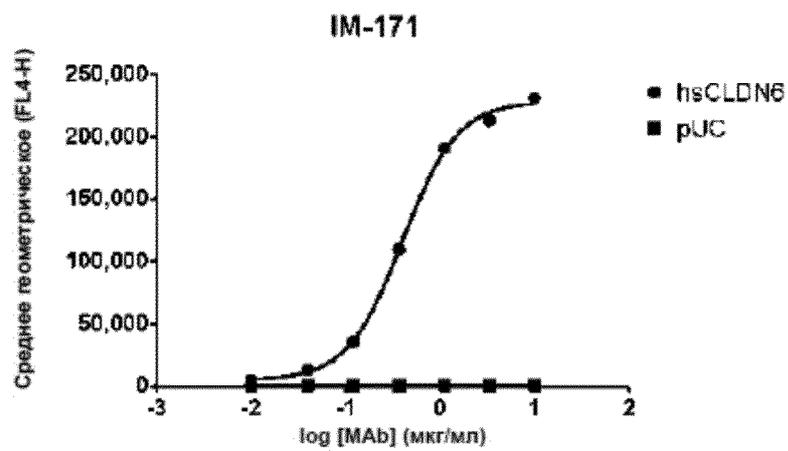
40. Композиция по п. 38, отличающаяся тем, что композиция представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (КАЛС).

41. Способ приведения в контакт композиции с клеткой, экспрессирующей клаудин 6, причем способ включает приведение в контакт клетки с антителом, как представлено в данном документе, при этом антитело связано с другой молекулой для приведения в контакт с клеткой, экспрессирующей клаудин 6, при этом указанное антитело представляет собой антитело или белок по любому из пп. 1-25 или молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую их.

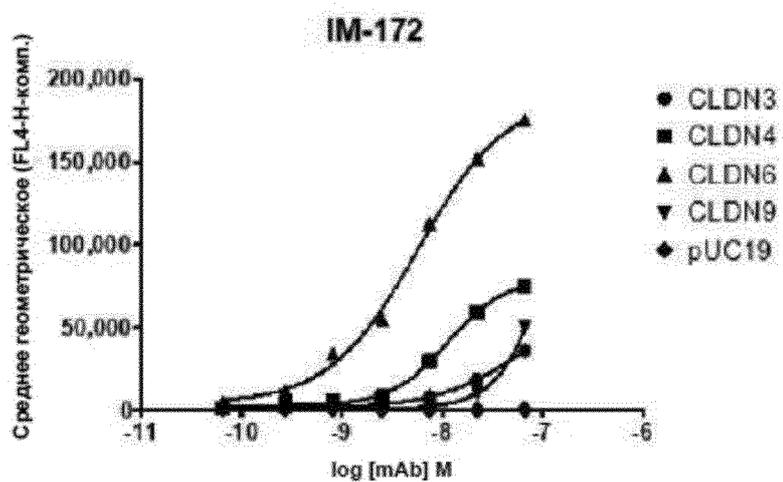
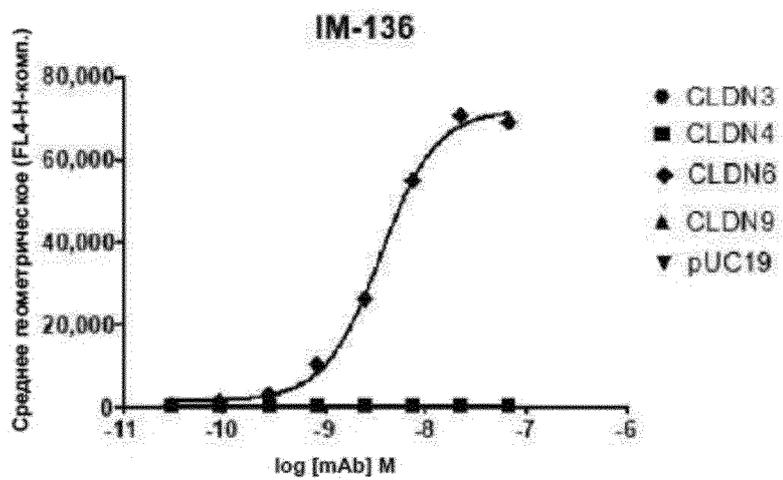
Фиг. 1



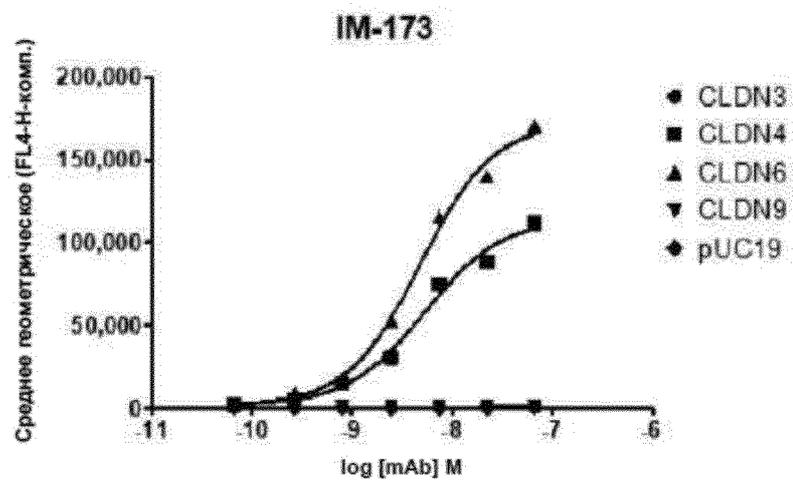
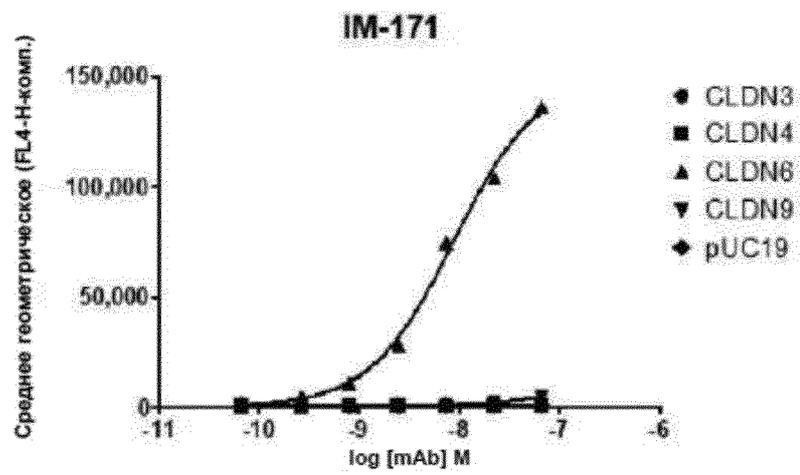
Фиг. 1 (продолжение)



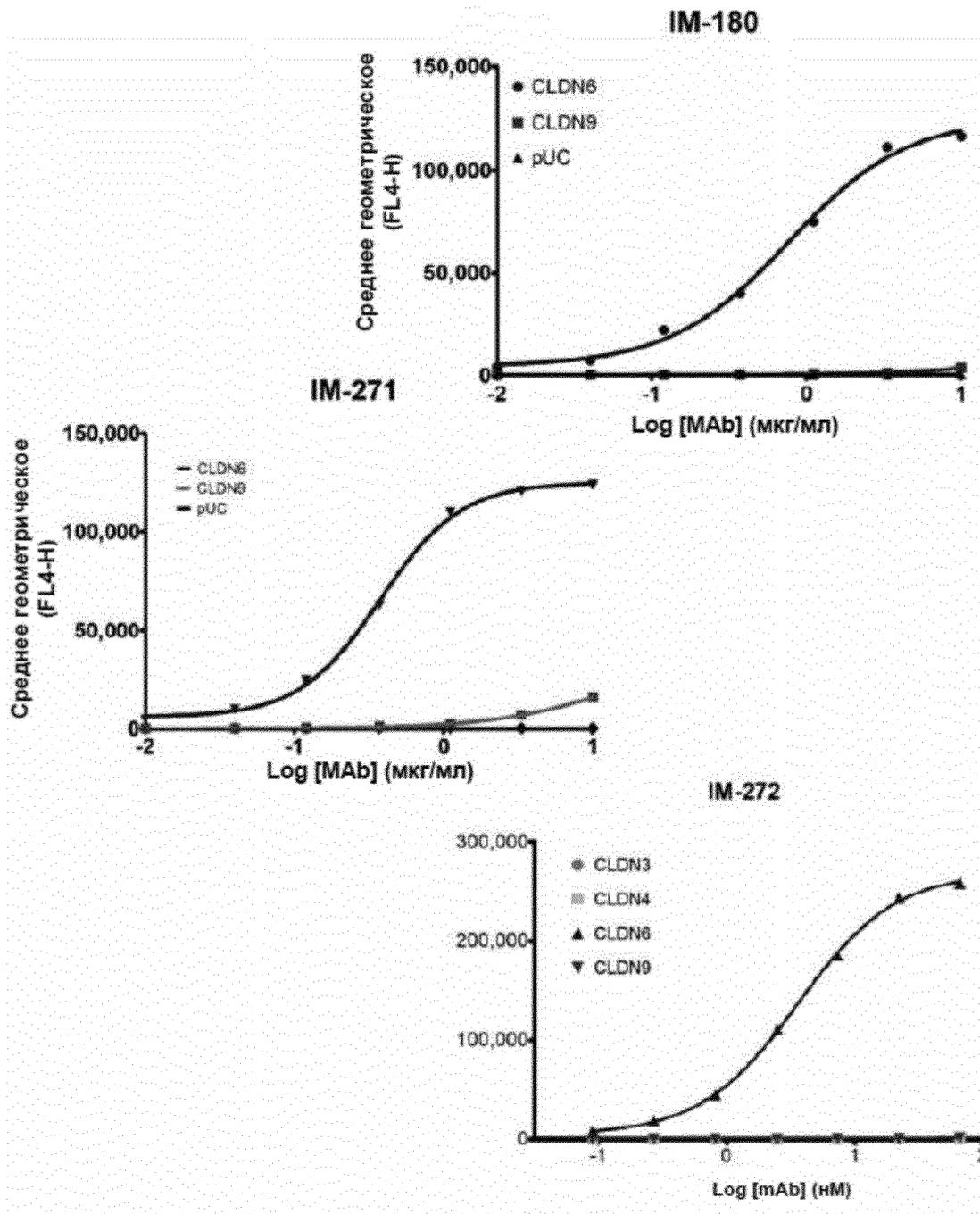
Фиг. 2



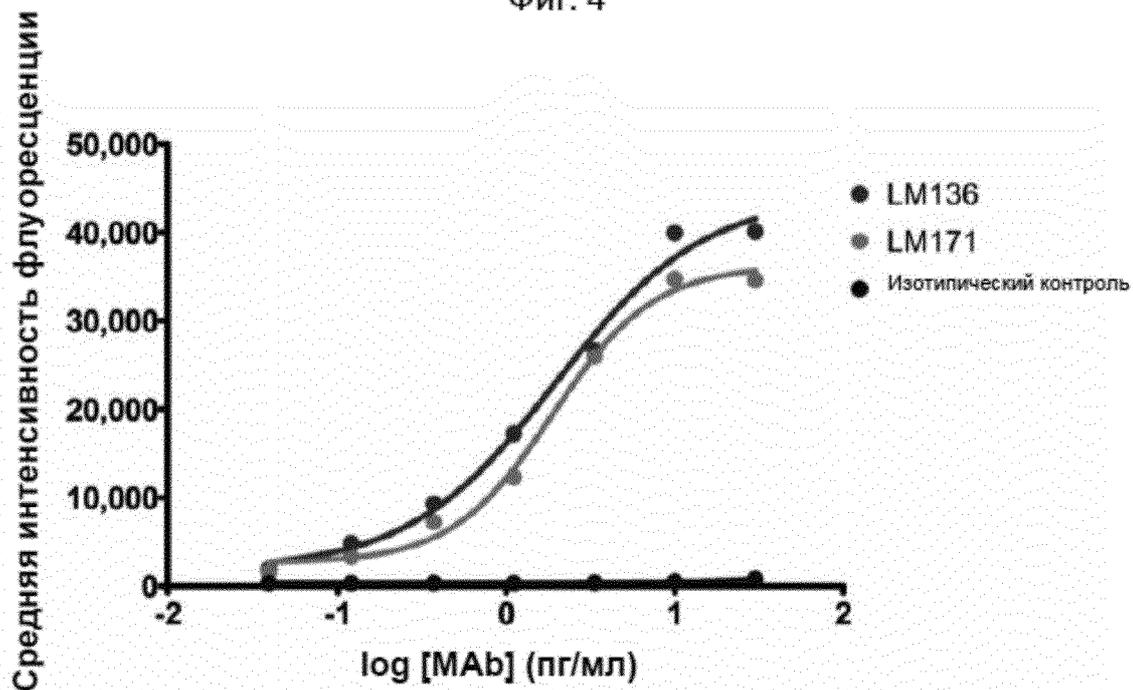
Фиг. 2 (продолжение)



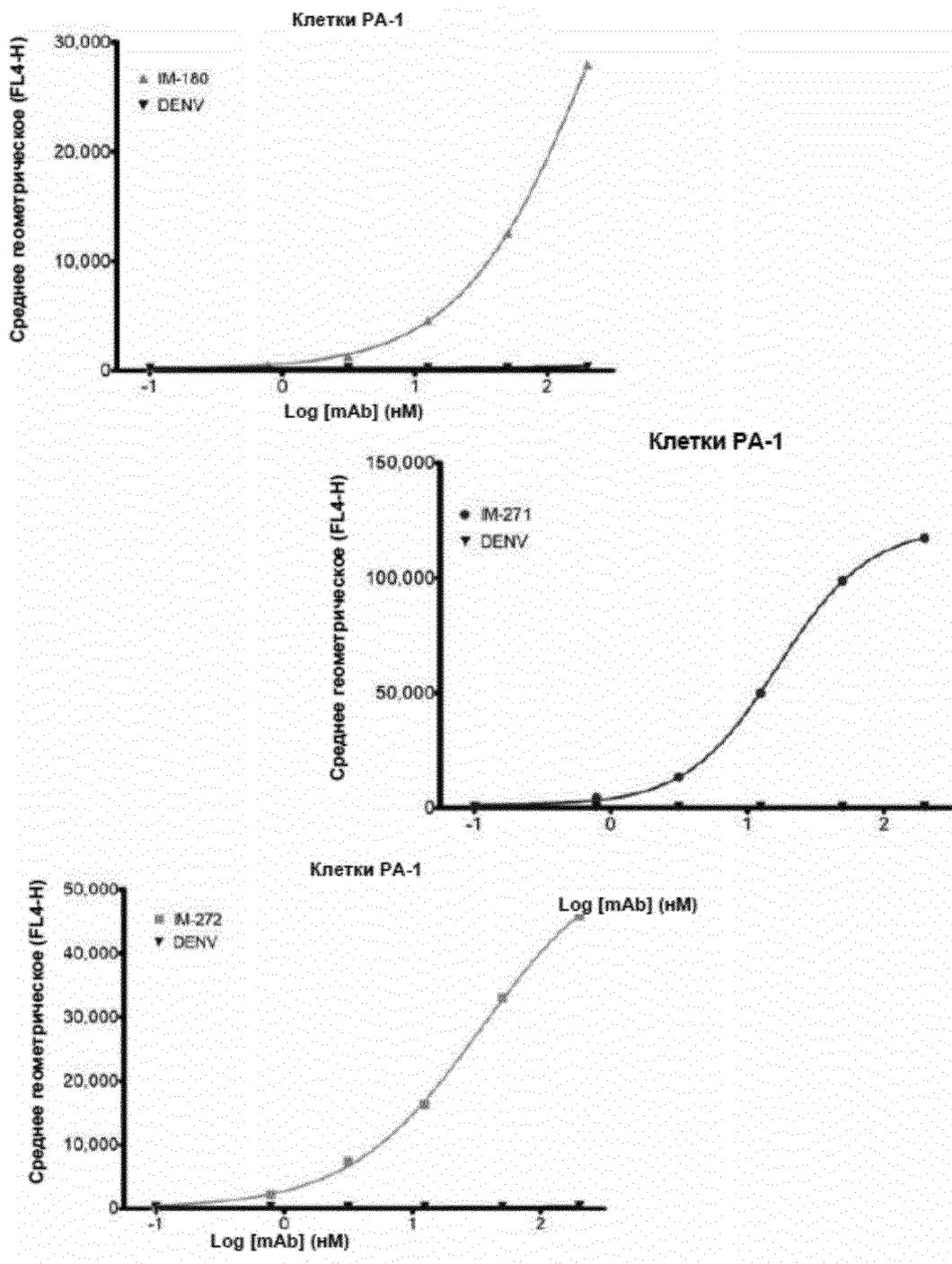
Фиг. 3



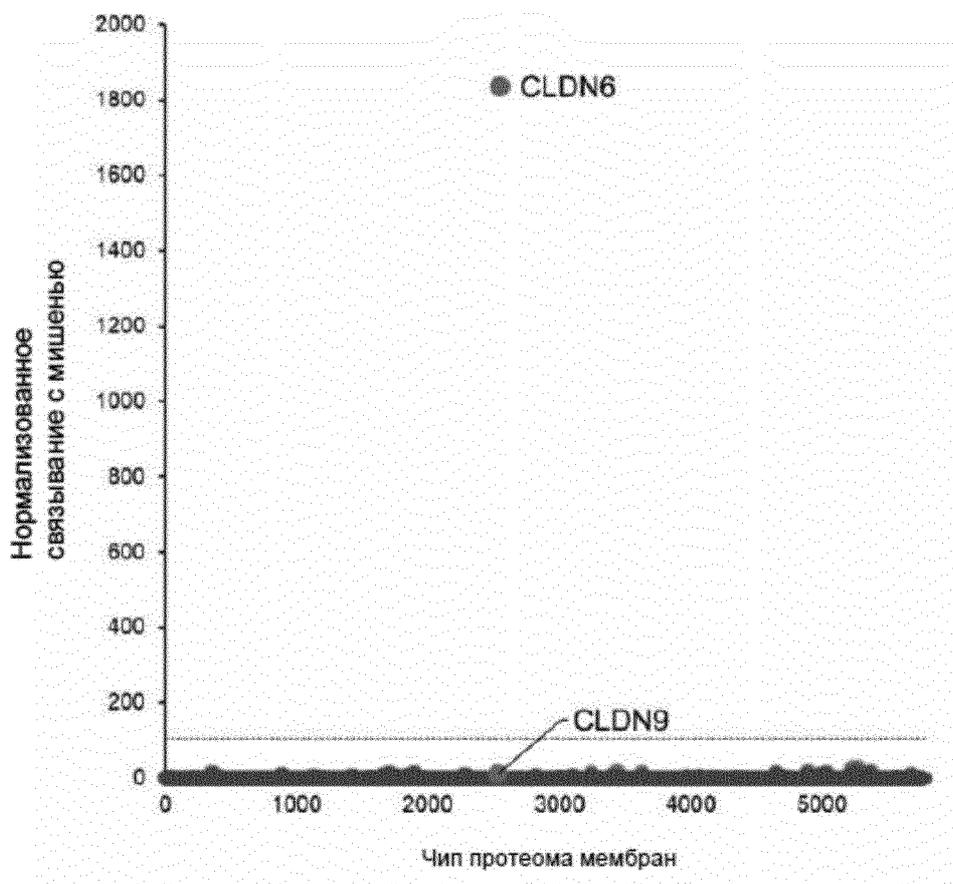
Фиг. 4



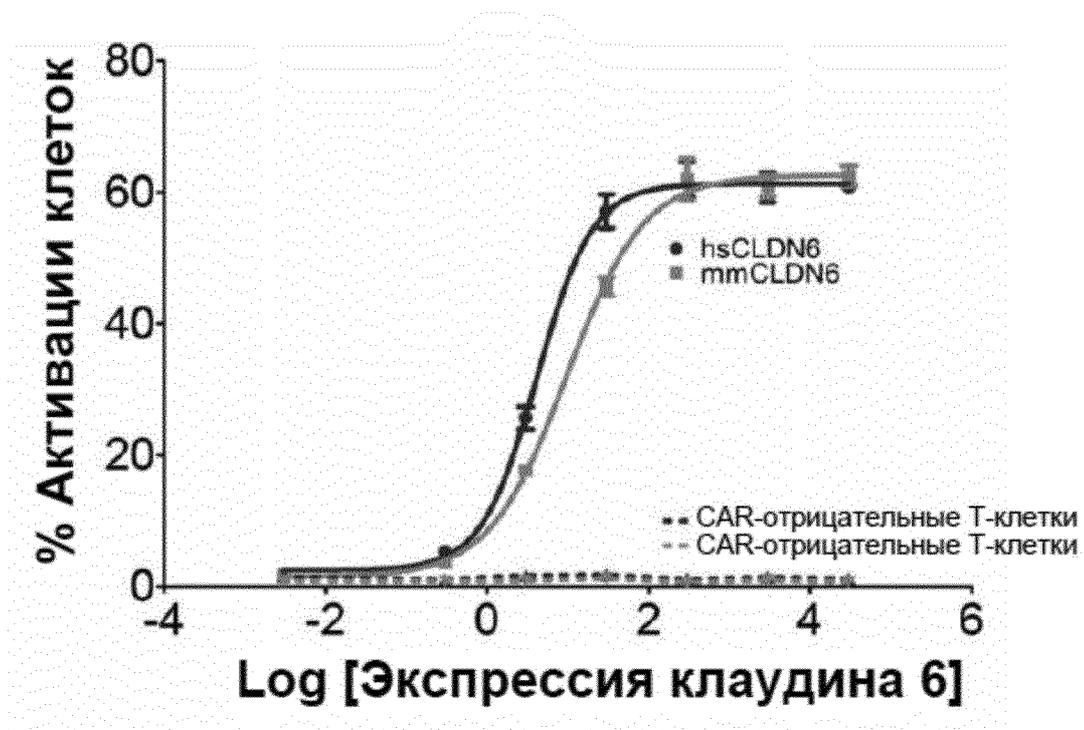
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

Реакционная способность связывания (% ДТ)						
Мутация	3001-D5 MAб	LM136 MAб	LM171 MAб	LM172 Fab	LM173 MAб	3656 MAб
T33A	356.9 (20)	202.4 (128)	22.8 (4)	71.3 (38)	116.2 (12)	130.6 (2)
N38A	57.2 (7)	78.4 (37)	22.4 (12)	3.1 (30)	86.0 (6)	90.3 (8)
V45A	12.3 (1)	85.0 (35)	88.4 (36)	250.0 (101)	76.1 (10)	108.7 (2)
E48A	11.1 (1)	5.3 (7)	0.9 (1)	-10.7 (34)	-0.5 (2)	151.3 (9)
Y67A	5.9 (2)	44.2 (14)	97.2 (11)	-4.0 (26)	28.8 (5)	167.6 (39)
D68A	235.2 (74)	10.2 (6)	93.7	563.4 (482)	89.6 (4)	120.1 (33)
P74A	27.7 (4)	26.5 (11)	37.5 (16)	-0.1 (16)	147.1 (32)	164.0 (12)
D76A	49.2 (17)	17.9 (1)	6.0 (1)	2.2 (19)	76.8 (11)	64.3 (0)
Q78A	22.0 (0)	170.0 (42)	150.7 (106)	69.2 (52)	143.9 (20)	130.6 (36)
D146A	61.4 (21)	91.0 (7)	57.6 (1)	10.3 (13)	119.2 (23)	113.0 (6)
V152A	121.1 (41)	134.7 (86)	128.7 (46)	17.5 (36)	58.2 (10)	106.9 (22)
A153S	151.4	134.6 (58)	24.0 (16)	107.6 (80)	113.3 (11)	105.2 (1)
E154A	45.1 (20)	142.6 (51)	4.0 (0)	18.7 (22)	133.8 (27)	101.6 (36)
Q156A	179.2 (52)	190.5 (85)	102.5 (11)	2.0 (44)	0.9 (6)	150.9 (24)
Q156L	126.0 (54)	41.7 (26)	10.0 (3)	-11.8 (35)	10.7 (8)	72.5 (4)
R158A	82.0 (14)	1.3 (1)	1.3 (0)	1.3 (29)	3.6 (1)	167.4 (10)