

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192729** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2022.01.13

(51) Int. Cl. *A61P 35/02* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.04.03

**(54) РАЗРАБОТКА АНТИТЕЛА ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛИ СВЯЗЫВАНИЯ CD47**

(31) 62/830,335

(32) 2019.04.05

(33) US

(86) PCT/US2020/026579

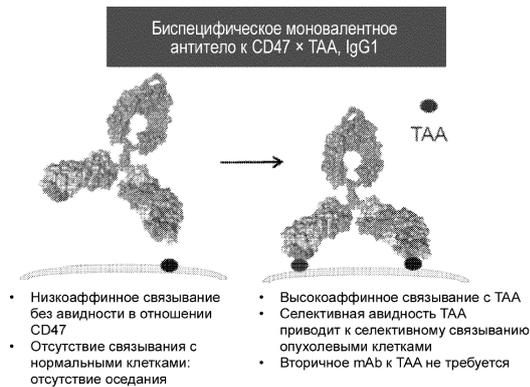
(87) WO 2020/206255 2020.10.08

(71) Заявитель:  
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:  
Хадживассилиоу Хараламбос, Чжу  
Дань, Сунь Дзеонгхоон, Ачария  
Шармиста, Джонсон Джеффри,  
Харихаран Кандасами, Чо Хо (US)

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

(57) Представлены антитела, которые содержат по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает опухолеассоциированный антиген (ТАА) CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47; и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20; и при этом антитело избирательно связывает CD47 и блокирует взаимодействие CD47 с SIRPα в опухолевых клетках, не демонстрируя существенного связывания с CD47 в нормальных клетках.



202192729

A1

A1

202192729

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571695EA/032

### РАЗРАБОТКА АНТИТЕЛА ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛИ СВЯЗЫВАНИЯ CD47

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[1] В настоящем документе представлены селективные в отношении опухоли антитела, фармацевтические композиции и способы применения для лечения патологических состояний, вызываемых клетками, подвергающимися аберрантной пролиферации, включая гематологические онкологические состояния, гематологические злокачественные новообразования, лимфопролиферативные нарушения, В-клеточные нарушения, В-клеточные злокачественные новообразования и В-клеточную лимфому.

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[2] Данная заявка заявляет приоритет согласно §119 (e) раздела 35 Кодекса США по предварительной заявке США № 62/830335, поданной 5 апреля 2019 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[3] Данная заявка включает перечень последовательностей, который был подан в формате ASCII через EFS-Web и включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Данная копия ASCII, созданная 26 марта 2020 года, называется 298068-314\_Sequence\_Listing.txt и ее размер составляет 407 байт.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] За последнее десятилетие использование блокирующих агентов против ингибирующих иммунных контрольных точек стало одним из наиболее значительных достижений в противоопухолевой терапии (Sharpe AH. Introduction to checkpoint inhibitors and cancer immunotherapy. Immunol Rev. 2017 Mar;276(1):5-8). Перспективные результаты, полученные с помощью блокады CTLA-4 и PD-1, привели к оценке нескольких контрольных точек врожденного иммунитета, которые могли бы стать мишенью при противоопухолевом лечении, в частности путей, регулирующих функцию макрофагов. Макрофаги экспрессируют SIRP $\alpha$ , который взаимодействует с CD47, универсально экспрессируемым белком, который опосредует сигнал «не ешь меня», функция которого заключается в ингибировании фагоцитоза. Экспрессия CD47 придает устойчивость к фагоцитозу связанных с антителами опухолевых клеток макрофагами. В отсутствие связывания CD47 с SIRP $\alpha$  антитела, которые могут связывать Fc-рецептор на макрофагах, могут усиливать фагоцитоз этих клеток. Раковые клетки возникли в эволюции для перехватывания этого взаимодействия, регулируя экспрессию CD47 на своей клеточной поверхности, тем самым уравнивая профагоцитарные сигналы и увеличивая шансы уклонения от надзора врожденного иммунитета (Matlung HL, Szilagy K, Barclay NA, van den Berg TK. The CD47-SIRP $\alpha$  signaling axis as an innate immune checkpoint in cancer. Immunol Rev. 2017 Mar;276(1):145-164). Следовательно, блокада взаимодействия CD47-SIRP $\alpha$  представляет собой перспективную терапевтическую стратегию для активации

клиренса фагоцитами опухолевых клеток из организма. Несколько агентов, блокирующих взаимодействие SIRP $\alpha$ -CD47, включая гуманизированные и полностью человеческие антитела к CD47, антитела к SIRP $\alpha$ , растворимые димеры SIRP $\alpha$ , слитые с Fc-областью IgG человека, высокоаффинный мономерный SIRP $\alpha$ , лишенный Fc-области, и мономерные фрагменты, антител к CD47 верблюжьего происхождения (нанотела) продемонстрировали эффективность *in vitro* и в доклинических исследованиях в отношении различных типов опухолей человека (Veillette A, Chen A., SIRP $\alpha$ -CD47 Immune Checkpoint Blockade in Anticancer Therapy. Trends in Immunology, 2018, 39(3):173-184). Некоторые из агентов, блокирующих взаимодействие SIRP $\alpha$ -CD47, включая CC-90002 (антитело к CD47), антитело к CD47 от компании Forty Seven (Hu5F9-G4) и SIRP $\alpha$ -слитый Fc от компании Trillium, были протестированы в клинических испытаниях фазы I и фазы II соответственно (Veillette A, Tang Z. Signaling Regulatory Protein (SIRP) $\alpha$ -CD47 Blockade Joins the Ranks of Immune Checkpoint Inhibition. J Clin Oncol. 2019 Feb 27;JCO190012). Эти подходы в клинике ограничены необходимостью комбинированной терапии (например, ритуксимабом), тканевым стоком (т.е. наличием неопухолевых клеток, с которыми связывается терапевтическое антитело, что снижает биодоступность антитела для опухолевых клеток) при нацеливании на CD47 с помощью высокоаффинного связывающего вещества, и наблюдаемой гематологической токсичностью в отношении некоторых клинических молекул (анемия, нейтропения и/или тромбоцитопения). Важно отметить, что в то время как белковые терапевтические средства фактически исследуются для лечения ряда заболеваний, биофармацевтические соединения могут вызывать иммунный ответ, включающий продуцирование антител против соединений при введении субъектам, что приводит к снижению эффективности и/или токсичности.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[5] Настоящее изобретение направлено на антитело, содержащее по меньшей мере один Fab-фрагмент, которая связывает CD47 с низкой аффинностью, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, которая связывает CD20 с высокой аффинностью; при этом биспецифическое антитело избирательно связывает CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках.

[6] Fab-фрагменты, описанные в данном документе, которые связывают CD47 с низкой аффинностью, обычно демонстрируют аффинность к CD47 от приблизительно 0,1 мкМ до приблизительно 25 мкМ, например, при измерении в виде  $K_d$  (константа диссоциации) с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Fab-фрагменты, которые связывают CD47 с низкой аффинностью, демонстрирует аффинность к CD47 от приблизительно 0,25 мкМ до приблизительно 20 мкМ. Определенные предпочтительные варианты осуществления демонстрируют аффинность к CD47 от приблизительно 0,4 мкМ до приблизительно 4,0 мкМ. Определенные варианты осуществления демонстрируют аффинность к CD47 от приблизительно 1 мкМ до приблизительно 3,0 мкМ. В некоторых вариантах осуществления, например, Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует аффинность к CD47, которая составляет от приблизительно 0,1 мкМ до

приблизительно 5,0 мкМ. В некоторых вариантах осуществления Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует аффинность к CD47, которая составляет от приблизительно 0,1 мкМ до приблизительно 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2,0 мкМ, 2,1 мкМ, 2,2 мкМ, 2,3 мкМ, 2,4 мкМ, 2,5 мкМ, 2,6 мкМ, 2,7 мкМ, 2,8 мкМ, 2,9 мкМ, 3,0 мкМ, 3,1 мкМ, 3,2 мкМ, 3,3 мкМ, 3,4 мкМ, 3,5 мкМ, 3,6 мкМ, 3,7 мкМ, 3,8 мкМ, 3,9 мкМ, 4,0 мкМ, 4,1 мкМ, 4,2 мкМ, 4,3 мкМ, 4,4 мкМ, 4,5 мкМ, 4,6 мкМ, 4,7 мкМ, 4,8 мкМ, 4,9 мкМ или приблизительно 5,0 мкМ.

[7] В некоторых вариантах осуществления Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует аффинность к CD47, которая составляет от приблизительно 0,2 мкМ до приблизительно 4,0 мкМ. В дополнительных вариантах осуществления Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует аффинность к CD47, которая составляет от приблизительно 0,5 мкМ до приблизительно 3,5 мкМ. В дополнительных вариантах осуществления Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует аффинность к CD47, которая составляет от приблизительно 1,0 мкМ до приблизительно 3,0 мкМ.

[8] Настоящее изобретение дополнительно направлено на антитело, содержащее по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47; и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20; и при этом биспецифическое антитело избирательно связывается с CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках; и при этом антитело активирует антителозависимый клеточный фагоцитоз опухолевых клеток, которые экспрессируют CD20.

[9] Настоящее изобретение дополнительно направлено на антитело, содержащее по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47; и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20; и при этом биспецифическое антитело избирательно связывается с CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках; и при этом антитело опосредует комплементзависимую цитотоксичность (CDC) опухолевых клеток, которые экспрессируют CD20.

[10] Настоящее изобретение дополнительно направлено на антитело, содержащее по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47; и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20; и при этом биспецифическое антитело избирательно связывается с CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках; и при этом антитело

опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) опухолевых клеток, которые экспрессируют CD20.

[11] Настоящее изобретение дополнительно направлено на мономерные элементы гетеродимеров IgG1 1+1, описанных в данном документе, которые содержат определенные константные области легкой цепи (LC) и тяжелой цепи (HC), которые управляют продуцированием формата гетеродимера IgG1 1+1. В одном варианте осуществления константная область LC антитела к CD47, которая снижает ошибочное спаривание LC во время продуцирования, содержит SEQ ID NO: 340. В другом варианте осуществления константная область HC антитела к CD47, которая обеспечивает образование гетеродимера Fc во время продуцирования, содержит SEQ ID NO: 342. В другом варианте осуществления константная область LC антитела к CD20, которая снижает ошибочное спаривание LC во время продуцирования, содержит SEQ ID NO: 344. В другом варианте осуществления константная область HC антитела к CD20, которая обеспечивает образование гетеродимера Fc во время продуцирования, содержит SEQ ID NO: 346.

[12] Настоящее изобретение дополнительно направлено на антитело, в котором Fab-фрагмент, который связывает CD47, происходит из VL- (SEQ ID NO: 325) и VH- (SEQ ID NO: 326) областей антитела к CD47, представляющего собой соединение CC-90002, при этом аффинность связывания с CD47 существенно ослаблена, а иммуногенность существенно снижена.

[13] Настоящее изобретение дополнительно на биспецифическое антитело, в котором VL антитела к CD47 происходит из SEQ ID NO: 325 и демонстрирует 1-7 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 325; а VH антитела к CD47 происходит из SEQ ID NO: 326 и демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом аффинность связывания с CD47 существенно ослаблена, а иммуногенность существенно снижена.

[14] Настоящее изобретение дополнительно на биспецифическое антитело, в котором VL антитела к CD47 происходит из SEQ ID NO: 325 и демонстрирует 1-7 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 325, при этом по меньшей мере одна (1) аминокислотная замена в VL антитела к CD47 (SEQ ID NO: 325) выбрана из группы, состоящей из A10S, M11L, K24R, A51E, N52S, L54F и S56D; (замены в VL антитела к CD47 пронумерованы по отношению к первой аминокислоте VL) и VH антитела к CD47 происходит из SEQ ID NO: 326 и демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом по меньшей мере одна (1) аминокислотная замена в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 326) выбрана из группы, состоящей из T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L (замены в VH антитела к CD47 пронумерованы по отношению к первой аминокислоте VH).

[15] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок (i) варибельной области легкой цепи (VL), выбранный из группы, состоящей из SEQ ID

NO:1, 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:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:101, 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, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:129, SEQ ID NO:131, SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:139, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:147, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:165, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:183, SEQ ID NO:185, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:189, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:249, SEQ ID NO:251, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:261, SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:267, SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:275, SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:279, SEQ ID NO:281, SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:285, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:293, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:311, SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:315, SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:319, и SEQ ID NO:321; и

(ii) участок варибельной области тяжелой цепи (VH), выбранный из группы, состоящей из 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:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:88, SEQ ID

NO:90, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:102, 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, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:144, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:154, SEQ ID NO:156, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:164, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:174, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:180, SEQ ID NO:182, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:186, SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:192, SEQ ID NO:194, SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:200, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:204, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:246, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:254, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:270, SEQ ID NO:272, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:276, SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:280, SEQ ID NO:282, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:300, SEQ ID NO:302, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:308, SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:312, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:320 и SEQ ID NO:322.

[16] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, который связывает CD20, содержит CDR VL антитела к CD20 RASSSVSYIH (CDRL1; SEQ ID NO:353), ATSNLAS (CDRL2; SEQ ID NO:354), QQWTSNPPT (CDRL3; SEQ ID NO:355); и CDR VH SYNMH (CDRH1; SEQ ID NO:356), AIYPGNGDTSYNQKFKG (CDRH2; SEQ ID NO:357), STYYGGDWYFNV (CDRH3; SEQ ID NO:358).

[17] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, который связывает CD20, содержит LC антитела к CD20 (SEQ ID NO: 331) и HC антитела к CD20 (SEQ ID NO: 332).

[18] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок варибельной области легкой цепи (VL), содержащий CDR VL QASQDIHRYLS (CDRL1; SEQ ID NO:359), RESRFVD (CDRL2; SEQ ID NO:360) и LQYDEFPYT (CDRL3; SEQ ID NO:361); и участок варибельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (CDRH1; SEQ ID NO:362), WIDPDQGDYYAQQKFKG (CDRH2; SEQ ID NO:363), AYGESSYPMDY (CDRH3; SEQ ID NO:364).

[19] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок варибельной области легкой цепи (VL), содержащий CDR VL RASQDIHRYLS (CDRL1; SEQ ID NO:365), RESRFVD (CDRL2; SEQ ID NO:366), LQYDEFPYT (CDRL3; SEQ ID NO:367); и участок варибельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (CDRH1; SEQ ID NO:368), WIDPDQGDTYYAQKFQG (CDRH2; SEQ ID NO:369), AYGESSYPMDY (CDRH3; SEQ ID NO:370).

[20] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок варибельной области легкой цепи (VL), содержащий CDR VL RASQDIHRYLS (CDRL1; SEQ ID NO:371), RANRLVS (CDRL2; SEQ ID NO:372), LQYDEFPYT (CDRL3; SEQ ID NO:373); и участок варибельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (CDRH1; SEQ ID NO:374), WIDPDQGDTYYAQKFQG (CDRH2; SEQ ID NO:375), AYGESSYPMDY (CDRH3; SEQ ID NO:376).

[21] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, связывающий CD47, содержит VL (SEQ ID NO: 317); и VH (SEQ ID NO: 318).

[22] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, связывающий CD47, содержит VL (SEQ ID NO: 319); и VH (SEQ ID NO: 320).

[23] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, связывающий CD47, содержит VL (SEQ ID NO: 321); и VH (SEQ ID NO: 322).

[24] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, связывающий CD47, содержит LC (SEQ ID NO:333) и HC (SEQ ID NO:334).

[25] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, связывающий CD47, содержит LC (SEQ ID NO:335) и HC (SEQ ID NO:336).

[26] Настоящее изобретение дополнительно направлено на биспецифическое антитело, в котором Fab-фрагмент, связывающий CD47, содержит LC (SEQ ID NO:337) и HC 1367 (SEQ ID NO:338).

[27] Кроме того, настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию для контроля опухолевых клеток для введения пациенту, нуждающемуся в этом, содержащую биспецифическое соединение, описанное в данном документе.

[28] Кроме того, настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию для лечения В-клеточного нарушения или В-клеточного злокачественного новообразования для введения пациенту, нуждающемуся в этом, содержащую биспецифическое соединение, описанное в данном документе.

[29] Настоящее изобретение дополнительно направлено на способ борьбы с

опухолевыми клетками, включающий введение эффективного количества биспецифического соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

[30] Кроме того, настоящее изобретение направлено на способ лечения В-клеточного заболевания или В-клеточного злокачественного новообразования, включающий введение эффективного количества биспецифического соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[31] На Фиг. 1 представлена схематическая иллюстрация некоторых атрибутов биспецифических соединений, описанных в данном документе, созданных для преодоления проблемы повсеместной экспрессии CD47, включая связывание с низкой аффинностью без авидности к CD47; минимальное связывание с нормальными клетками, т.е. отсутствие тканевого стока; высокоаффинное избирательное высокоавидное связывание с CD20, что приводит к избирательному связыванию с опухолевыми клетками. ТАА: опухолеассоциированный антиген

[32] На Фиг. 2 проиллюстрирован пример архитектуры биспецифического соединения, особенности белковой инженерии и несколько биофармакологических атрибутов.

[33] На Фиг. 3А-3С изображено, что биспецифические соединения иллюстративных соединений, описанные в данном документе, индуцируют опосредованный макрофагами фагоцитоз CD20+ CD47+ OCl-Ly3 NHL-клеток. На Фиг. 3А-3В представлены графики, которые изображают процент фагоцитирующих макрофагов с учетом концентрации антител. На Фиг. 3С представлена таблица, демонстрирующая значения KD и EC50 для биспецифических соединений, описанных в данном документе.

[34] На Фиг. 4А-4С изображено, что иллюстративные биспецифические соединения, соединения CD47xCD20 IgG1, описанные в данном документе, демонстрируют функцию CDC. На Фиг. 4А-4В представлены графики, которые изображают CDC с учетом концентрации антител. На Фиг. 4С представлена таблица, демонстрирующая средние значения EC50 для TPP-1360, TPP-1362 и ритуксимаба.

[35] На Фиг. 5А-5С изображено, что иллюстративные биспецифические соединения, соединения CD47xCD20 IgG1, описанные в данном документе, демонстрируют выраженную функцию ADCC в клетках NHL с высоким содержанием CD20, т.е. значительно выше, чем у ритуксимаба. На Фиг. 5А-5В представлены графики, которые изображают цитотоксичность с учетом концентрации антител. На Фиг. 5С представлена таблица, демонстрирующая соотношение CD20/CD47.

[36] На Фиг. 6 проиллюстрирована иллюстративная архитектура биспецифических соединений, описанных в данном документе, а также особенности определенных примеров.

[37] На Фиг. 7 изображено иллюстративное биспецифическое соединение,

описанное в данном документе, TPP-1360, которое значительно смещало сигнал связывания с В-клетками и довольно слабо - с Т-клетками, моноцитами и NK-клетками, при этом имело место минимальное связывание или отсутствие связывания с тромбоцитами или эритроцитами по сравнению со связыванием TPP-23 (408\_437 Fab (VL: SEQ ID NO:899; VH: SEQ ID NO: 900) с IgG1), тем самым иллюстрируя избирательное связывание с В-клетками цельной крови человека.

[38] На Фиг. 8 проиллюстрировано биспецифическое соединение иллюстративного соединения, описанное в данном документе, TPP-1360, которое, как продемонстрировано, избирательно связывает  $CD47^+/CD20^+$  клетки Raji, но не  $CD47^+/CD20^-$  эритроциты человека (RBC).

[39] На Фиг. 9 изображено, что в кокультуре клеток Raji и RBC человека биспецифическое соединение иллюстративного соединения, TPP-1360, демонстрирует дозозависимое связывание с  $CD47^+/CD20^+$  клетками Raji, но не связывается с RBC человека даже в концентрации до 1 мг/мл.

[40] На Фиг. 10 проиллюстрировано, что TPP-1360, например, значительно и полностью блокировало связывание рекомбинантного SIRP $\alpha$ -Fc человека с CD47 человека, экспрессируемым на поверхности  $CD20^+/CD47^+$  клеточной линии лимфомы OCI-Ly3.

[41] На Фиг. 11 проиллюстрировано, что TPP-1360, например, значительно и полностью блокировало связывание рекомбинантного SIRP $\alpha$ -Fc человека с CD47 человека, экспрессируемым на поверхности  $CD20^+/CD47^+$  клеточной линии лимфомы Raji.

[42] На Фиг. 12 проиллюстрировано, что обработка TPP-1360, например, индуцировала опосредованный макрофагами фагоцитоз линии злокачественных В-клеток  $CD20^+$  Raji.

[43] На Фиг. 13 проиллюстрировано, что обработка TPP-1360, например, индуцировала опосредованный макрофагами фагоцитоз линии злокачественных В-клеток  $CD20^+$  OCI-Ly3.

[44] На Фиг. 14 проиллюстрировано, что обработка TPP-1360, например, индуцировала опосредованный макрофагами фагоцитоз линии злокачественных В-клеток  $CD20^+$  REC-1.

[45] На Фиг. 15 проиллюстрировано, что обработка TPP-1360, например, индуцировала опосредованный макрофагами фагоцитоз линии злокачественных В-клеток  $CD20^+$  RIVA.

[46] На Фиг. 16 изображено, что обработка TPP-1360, например, вызвала значительно более эффективный фагоцитоз, чем ритуксимаб, в клетках Raji и OCI-Ly3, вероятно, в связи с сопутствующей блокадой взаимодействия SIRP $\alpha$ -CD47 и вовлечения активирующих рецепторов, таких как Fc $\gamma$ R, посредством TPP-1360.

[47] На Фиг. 17 продемонстрировано связывание ритуксана и биспецифических антител, таких как TPP-1360, например, с клетками Raji ( $CD20^+/CD47^+$ ), измеренное с

помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

[48] На Фиг. 18 изображена шкала иммуногенности антител EpiMatrix.

[49] На Фиг. 19 изображена обработка TPP-1362 и ритуксаном в модели ксенотрансплантата Raji.

[50] На Фиг. 20 изображена обработка TPP-1360 и ритуксаном в модели ксенотрансплантата Raji.

[51] На Фиг. 21 проиллюстрировано, что TPP-1360 и TPP-1362, например, значительно и полностью блокировало связывание рекомбинантного SIRP $\alpha$  человека с CD47 человека, экспрессируемым на поверхности CD20<sup>+</sup>/CD47<sup>+</sup> клеточной линии лимфомы OCI-Ly3. Было обнаружено, что ритуксан не влияет на связывание SIRP $\alpha$ .

#### **Подробное описание сущности изобретения**

[52] Если не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в данном документе, имеют тоже самое значение, как обычно понимаются специалистом в данной области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки.

[53] Используемые в данном документе формы единственного числа применяются для обозначения одного или более одного, по меньшей мере одного грамматического варианта.

[54] Используемый в данном документе термин «приблизительно» может в целом означать приемлемую долю погрешности для измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Иллюстративные степени погрешности находятся в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

[55] Варианты осуществления, описанные в данном документе как «содержащие» одно или несколько свойств, также могут рассматриваться как раскрытие соответствующих вариантов осуществления, «состоящих из» и/или «состоящих по сути из» таких свойств.

[56] Используемый в данном документе термин «низкая аффинность к CD47» относится к аффинности к CD47, которая ниже приблизительно 25 мкМ, например, от приблизительно 0,05 мкМ до приблизительно 25 мкМ, при измерении *in vitro* в качестве Kd с помощью SPR.

[57] Используемый в данном документе термин «высокая аффинность к CD20» относится к аффинности к CD20, которая составляет приблизительно 0,4 нМ или выше, например, от приблизительно 0,4 до приблизительно 12 нМ. В некоторых вариантах осуществления «высокая аффинность к CD20» относится к аффинности к CD20, которая составляет от приблизительно 0,4 нМ до приблизительно 5 нМ.

[58] Биспецифические соединения, описанные в данном документе, избирательно связывают CD47 на опухолевых клетках и практически не связываются с CD47 в нормальных клетках. Используемый в данном документе термин «по сути не связывающийся с CD47» обычно относится к связыванию менее 5% CD47 на (CD20-/CD47+) нормальных клетках. Биспецифические соединения, описанные в данном

документе, связывают менее 2% CD47 на (CD20-/CD47+) нормальных клетках. См. Пример 5. Другими словами, соединения, описанные в данном документе, обычно демонстрируют 95% или более связывание с (CD20+/CD47+) клетками. Соединения, описанные в данном документе, демонстрируют 98% или более связывание с (CD20+/CD47+) клетками.

[59] Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в данном документе, относится к одобренному регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или приведенному в Фармакопее США, Европейской фармакопее или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, и более конкретно у людей.

[60] Концентрации, количества, объемы, проценты и другие числовые значения могут быть представлены в данном документе в формате диапазона. Также следует понимать, что такой формат диапазона используется просто для удобства и краткости и должен интерпретироваться гибко с включением не только числовых значений, явно указанных в качестве пределов диапазона, но также с включением всех отдельных числовых значений или поддиапазонов, охватываемых в пределах этого диапазона, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон явно перечислялись.

[61] Незначительные вариации аминокислотных последовательностей антител по настоящему изобретению рассматриваются как охватываемые настоящим изобретением, при условии, что вариации в аминокислотной (аминокислотных) последовательности (последовательностях) сохраняются по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98 или 99% гомологии или идентичности последовательности с последовательностью антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представленной в данном документе.

[62] Антитела по настоящему изобретению могут включать варианты, в которых аминокислотные остатки одного вида заменены на соответствующий остаток другого вида либо в консервативных, либо в неконсервативных положениях. В одном варианте осуществления аминокислотные остатки в неконсервативных положениях заменены консервативными или неконсервативными остатками. В частности, предусмотрены консервативные аминокислотные замены.

[63] Используемый в данном документе термин «консервативная аминокислотная замена» относится к замене, в которой аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи, были определены в данной области техники, в том числе основные боковые цепи (например, лизин, аргинин или гистидин), кислые боковые цепи (например, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин или триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например,

тирозин, фенилаланин, триптофан или гистидин). Таким образом, если аминокислота в полипептиде заменяется другой аминокислотой из того же семейства боковой цепи, замена аминокислоты считается консервативной. Включение консервативно модифицированных вариантов в антитело по настоящему изобретению не исключает другие формы варианта, например полиморфные варианты, межвидовые гомологи и аллели.

[64] Используемые в данном документе «неконсервативные аминокислотные замены» включают замены, в которых (i) остаток, имеющий электроположительную боковую цепь (например, аргинин, гистидин или лизин), заменен на электроотрицательный остаток (например, глутамат или аспартат) или им, (ii) гидрофильный остаток (например, серин или треонин) заменен на гидрофобный остаток (например, аланин, лейцин, изолейцин, фенилаланин или валин) или им, (iii) цистеин или пролин заменен на любой другой остаток или им, или (iv) остаток, имеющий объемную гидрофобную или ароматическую боковую цепь (например, валин, гистидин, изолейцин или триптофан), заменен на остаток, имеющий меньшую боковую цепь (например, аланин или серин) или не имеющий боковой цепи (например, глицин) или им.

[65] Термины «антитело» и «антитела», используемые в данном документе, относятся к общепринятым изотипам и моноспецифическим форматам, а также к поливалентным антителам, включая, но не ограничиваясь ими, современные форматы биспецифических соединений, известные в данной области техники, а также биспецифические антитела, включая, но не ограничиваясь ими, форматы, иным образом описанные в данном документе.

[66] Иллюстративное антитело включает по меньшей мере две «легкие цепи» (LC) и две «тяжелые цепи» (HC). Легкие и тяжелые цепи таких антител представляют собой полипептиды, состоящие из нескольких доменов. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую в данном документе как «VH») и константную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую в данном документе как «CH»). Константная область тяжелой цепи содержит константные домены тяжелой цепи CH1, CH2 и CH3 (классы антител IgA, IgD и IgG) и необязательно константный домен тяжелой цепи CH4 (классы антител IgE и IgM). Каждая легкая цепь содержит переменный домен легкой цепи (сокращенно обозначаемый в данном документе как «VL») и константный домен легкой цепи (сокращенно обозначаемый в данном документе как «CL»). Переменные области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), с вставками более консервативных областей, называемых каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. «Константные домены» тяжелой цепи и легкой цепи не участвуют непосредственно в связывании антитела с мишенью, но обладают различными эффекторными функциями.

[67] Связывание между антителом и его целевым антигеном или эпитопом опосредуется областями, определяющими комплементарность (CDR). CDR представляют собой области с высокой вариабельностью последовательностей, расположенные в вариабельной области тяжелой и легкой цепи антитела, где они образуют антигенсвязывающий сайт. CDR являются основными детерминантами антигенной специфичности. Обычно тяжелая цепь и легкая цепь антитела содержат по три CDR, которые расположены не последовательно. Области CDR3 тяжелой и легкой цепей антитела играют особенно важную роль в специфичности/аффинности связывания антител в соответствии с настоящим изобретением и, следовательно, представляют дополнительный аспект настоящего изобретения.

[68] Таким образом, термин «антигенсвязывающий фрагмент», используемый в данном документе, включает любую природную или искусственно созданную конфигурацию антигенсвязывающего полипептида, содержащую один, два или три CDR легкой цепи и/или один, два или три CDR тяжелой цепи, при этом полипептид способен связываться с антигеном.

[69] Последовательность CDR может быть идентифицирована с помощью ссылки на любую систему нумерации, известную в данной области техники, например, систему Kabat (Kabat, EA, et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5-е изд., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991), систему Chothia (Chothia & Lesk, “Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins,” *J. Mol. Biol.* 196, 901-917 (1987)); или систему IMGT (Lefranc et al., “IMGT Unique Numbering for Immunoglobulin and Cell Receptor Variable Domains and Ig superfamily V-like domains,” *Dev. Comp. Immunol.* 27, 55-77 (2003)). CDR, продемонстрированные в данном документе, используют границы, т.е. размер, в соответствии с КАВАТ. Нумерация положений константных областей антитела, описанная и упоминаемая в данном документе, в целом соответствует КАВАТ. Однако нумерация областей VL и VH антитела к CD47, описанных в данном документе, т.е. положений остатков антитела и замещенных положений, начинается с N-концевого остатка каждой вариабельной области, т.е. VL или VH, в частности, со ссылкой на SEQ ID NO: 325 и SEQ ID NO: 326 соответственно.

[70] «Биспецифические соединения, описанные в данном документе» обычно относятся к функционально определенным антителам, биспецифическим элементным форматам, элементным последовательностям, антителам и соединениям антител, описанным в данном документе.

[71] Термин «Fab-фрагмент» или «плечо», используемый в данном документе, относится к антигенсвязывающему фрагменту антитела, т.е. области антитела, которая связывает антиген. Как используется в данном документе, он включает по одному вариабельному домену каждой из легкой и тяжелой цепи (VL/VH).

[72] «Fab'-фрагмент» содержит одну легкую цепь и одну тяжелую цепь, но в дополнение к CH1 и VH «Fab'-фрагмент» содержит область тяжелой цепи между CH1- и CH2-доменами, которая требуется для образования межцепочечной дисульфидной связи.

Таким образом, два «Fab'-фрагмента» могут связываться посредством образования дисульфидной связи с образованием молекулы F(ab')<sub>2</sub>.

[73] «F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент» содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи. Каждая цепь содержит часть константной области, необходимую для образования межцепочечной дисульфидной связи между двумя тяжелыми цепями.

[74] «Fv-фрагмент» содержит только переменные области тяжелой и легкой цепи. Он не содержит константных областей.

[75] «Однодоменное антитело» представляет собой фрагмент антитела, содержащий единицу домена одного антитела (например, VH или VL).

[76] «Одноцепочечный Fv» («scFv») представляет собой фрагмент антитела, содержащий VH- и VL-домены антитела, связанные вместе с образованием одной цепи. Полипептидный линкер обычно используется для соединения VH- и VL-доменов scFv.

[77] «Тандемный scFv», также известный как TandAb®, представляет собой одноцепочечную молекулу Fv, образованную ковалентным связыванием двух scFv в тандемной ориентации с помощью гибкого пептидного линкера.

[78] «Привлекающий T-клетки биспецифический активатор» (BiTE®) представляет собой слитый белок, состоящий из двух одноцепочечных переменных фрагментов (scFv) на одной пептидной цепи. Один из scFv связывается с T-клетками посредством рецептора CD3, а другой - с антигеном опухолевых клеток.

[79] «Диатело» представляет собой небольшой двухвалентный и биспецифический фрагмент антитела, содержащий переменный домен тяжелой (VH) цепи, связанный с переменным доменом легкой цепи (VL) на той же полипептидной цепи (VH-VL), соединенный слишком коротким пептидным линкером для создания пары между двумя доменами в одной цепи (Kipriyanov, *Int. J. Cancer* 77 (1998), 763-772). Это вызывает спаривание с комплементарными доменами другой цепи и способствует сборке димерной молекулы с двумя функциональными сайтами связывания антигена.

[80] «DARPin» представляет собой молекулу биспецифического анкиринового повтора. DARPin происходят из природных анкириновых белков, которые можно найти в геноме человека и которые являются одним из наиболее распространенных типов связывающих белков. Модуль библиотеки DARPin определяется последовательностями белка с естественными анкириновыми повторами с использованием 229 анкириновых повторов для первоначальной конструкции и еще 2200 для последующего уточнения. Модули служат строительными блоками для библиотек DARPin. Модули библиотеки напоминают последовательности генома человека. DARPin состоит из 4-6 модулей. Поскольку каждый модуль составляет примерно 3,5 кДа, размер среднего DARPin составляет 16-21 кДа. Выбор связывающих веществ осуществляется с помощью рибосомного дисплея, который является полностью бесклеточным и описан в работе He M. and Taussig MJ., *Biochem Soc Trans.* 2007, Nov;35(Pt 5):962-5.

[81] Термины «опухоль» и «опухолевая клетка», используемые в данном документе, в широком смысле относятся к раковым клеткам, включая, но не

ограничиваясь ими, клетки, претерпевающие аберрантную пролиферацию, гематологические онкологические состояния, гематологические злокачественные новообразования, лимфопролиферативные нарушения, В-клеточные нарушения, В-клеточные злокачественные новообразования и В-клеточную лимфому.

[82] Формат гетеродимера IgG1 или IgG1 1+1, используемый в данном документе, в основном относится к полноразмерному антителу IgG1, состоящему из (i) одной тяжелой цепи (HC) и одной легкой цепи (LC), с одной стороны, из одного источника, т.е. антитела к CD47; и одной тяжелой цепи (HC) и одной легкой цепи (LC), с другой стороны, из другого источника, например, антитела к CD20. См., например, Фиг. 2 и Фиг. 6.

### **CD47**

[83] Ценность иммунотерапии рака, нацеленной на ось CD47/SIRP $\alpha$ , хорошо известна. См., например, Weiskopf, K., et al., *Eur J Cancer*. 2017 May;76:100; Feng, M., et al., *Nat Rev Cancer*. 2019 Oct;19(10):568-586. Подходы на основе антитела к CD47 в клинической практике были ограничены необходимостью комбинированной терапии, тканевым стоком при нацеливании на CD47 с помощью высокоаффинного связывающего вещества, иммуногенностью и наблюдаемой гематологической токсичностью некоторых клинических молекул (анемия, нейтропения и/или или тромбоцитопения).

[84] CD47, хотя и активирован на опухолевых клетках, также повсеместно экспрессируется на всех клетках, включая, при относительно высоких уровнях, НК-клетки, RBC и тромбоциты. Следовательно, моноспецифические агенты, нацеленные на CD47, имеют тенденцию проявлять слабые фармакокинетические свойства в связи с мишень-опосредованным распределением препарата (TMDD) и побочными эффектами, включая анемию и тромбоцитопению. Мишень-опосредованное распределение препарата (TMDD) представляет собой явление, при котором лекарственное средство связывается с высокой аффинностью со своим фармакологическим целевым сайтом (таким как рецептор) до такой степени, что это влияет на его фармакокинетические характеристики. Для снижения токсичности обычно требуются mAb к CD47 на основе IgG4. Таким образом, активность одного агента на основе антитела к CD47, например, IgG1, имеет тенденцию к ограничению.

[85] Russ, A., et al., *Blood Rev.* 2018 Nov;32(6):480 описывают специфическое хорошо изученное антитело к CD47 на основе IgG4 (CC-90002). См., в частности, WO2013119714 (патент США 9045541). Были описаны различные аминокислотные замены в этом антителе, предназначенные для увеличения бесклеточной продукции и снижения иммуногенности. См. WO2016109415 (US20170369572); WO2018009499 (US20190241654); и WO2018183182. CC-90002 представляет собой высокоаффинную молекулу антитела к CD47 на основе IgG4 P/E, которая связывается с CD47, экспрессируемым в патологических и нормальных тканях.

[86] Однако, поскольку CD47 широко экспрессируется в нормальных тканях, а также на опухолевых клетках, высокоаффинное антитело к CD47 может приводить к нежелательной токсичности. Таким образом, в настоящем документе представлены

биспецифические антитела, содержащие CD47-связывающий домен, который улучшает СС-90002 в отношении токсичности и эффективности. В частности, описанные в данном документе биспецифические соединения селективно и безопасно нацелены на опухолевые клетки, практически не связываясь с CD47 в периферических тканях. Настоящее изобретение направлено на антитело, содержащее по меньшей мере один Fab-фрагмент, которая связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47 (например, Kd более 100 нМ); и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20 (например, Kd менее 5 нМ); и при этом биспецифическое антитело селективно связывает CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках.

[87] СС-90002 предоставлена в виде эталонной исходной последовательности и в виде источника элементов антитела к CD47 для конструирования некоторых биспецифических соединений, описанных в данном документе. CDR VL СС-90002 представляют собой SEQ ID NO:347 (CDRL1), SEQ ID NO:348 (CDRL2) и SEQ ID NO:349 (CDRL3). CDR VH СС-90002 представляют собой SEQ ID NO:350 (CDRH1), SEQ ID NO:351 (CDRH2) и SEQ ID NO:352 (CDRH3). VL СС-90002 (SEQ ID NO:325) и VH (SEQ ID NO:326) также представлены для ссылки. VL СС-90002, слитая с константной областью LC нативного IgG1 с образованием полноразмерной LC, для сравнения представлена в виде полноразмерной LC СС-90002/IgG1 (SEQ ID NO: 327). VH СС-90002, слитая с константной областью HC нативного IgG1 с образованием полноразмерной HC, для сравнения представлена в виде полноразмерной HC СС-90002/IgG1 (SEQ ID NO: 328).

[88] Обе VH- и VL-области СС-90002 были сконструированы для снижения иммуногенности при сохранении функциональности для использования в биспецифических объектах, описанных в данном документе.

[89] Биспецифические объекты, описанные и проиллюстрированные в данном документе, например, демонстрируют, что они преодолевают проблемы терапии монотерапией с помощью mAb к CD47. В связи с рассогласованной аффинностью к CD47 биспецифические соединения CD47xCD20, описанные и представленные в данном документе, предпочтительно связываются с клетками CD20<sup>+</sup> опухолеассоциированного антигена (ТАА), тем самым снижая тканевой сток, опосредованный CD47<sup>+</sup> клетками, и целевую внеопухолевую токсичность. В совокупности данные о клеточной активности, эффективности *in vivo* и безопасности указывают на то, что биспецифические соединения CD47xCD20, описанные и приведенные в качестве примеров, предлагают уникальный вариант в качестве отдельных агентов, например, для CD20-положительных В-клеточных злокачественных новообразований.

[90] На Фиг. 1 представлена схематическая иллюстрация некоторых атрибутов биспецифических соединений, описанных в данном документе, созданных для преодоления проблемы повсеместной экспрессии CD47, включая связывание с низкой аффинностью без авидности к CD47; минимальное связывание с нормальными клетками,

т.е. отсутствие тканевого стока; высокоаффинное избирательное высокоавидное связывание с опухолеассоциированным антигеном (ТАА) CD20, что приводит к избирательному связыванию с опухолевыми клетками.

[91] Биспецифические соединения CD47хCD20, представленные в данном документе, могут содержать CD20-связывающий домен из любого высокоаффинного связывающего CD20 вещества. LC (SEQ ID NO: 329) и HC (SEQ ID NO: 330) ритуксимаба являются предпочтительными источниками элементов антитела к CD20 для конструирования биспецифических соединений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, представленные в данном документе, содержат один или оба из VL (SEQ ID NO: 323) и VH (SEQ ID NO: 324) ритуксимаба или содержат CDR VL ритуксимаба: SEQ ID NO:353 (CDRL1), SEQ ID NO:354 (CDRL2) и SEQ ID NO:355 (CDRL3); и CDR VH ритуксимаба: SEQ ID NO:356 (CDRH1), SEQ ID NO:357 (CDRH2) и SEQ ID NO:358 (CDRH3) соответственно. Константные LC- и HC-области антитела CD20 на основе IgG1, как иным образом описано в данном документе, слиты с карбоксиконцами VL ритуксимаба (SEQ ID NO: 323) и VH ритуксимаба (SEQ ID NO: 324) соответственно. LC антитела к CD20 (SEQ ID NO: 331) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению. HC антитела к CD20 (SEQ ID NO: 332) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению.

[92] Примеры биспецифических соединений, описанных в данном документе, селективно и безопасно нацелены на опухолевые CD20+ клетки, по сути не связываясь с CD47 в периферических тканях, RBC и тромбоцитах, обеспечивая длительный период полужизни с более низкой токсичностью, и при этом антитело опосредует комплементзависимую цитотоксичность (CDC) опухолевых клеток.

### **Биспецифические соединения предпочтительно имеют формат гетеродимера IgG1 1+1.**

[93] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, представленные в данном документе, содержат два антигенсвязывающих плеча, которые ковалентно связаны с образованием одного соединения. Биспецифические антитела IgG, которые используют два Fab-домена, требуют тщательного рассмотрения в отношении стратегии экспрессии и очистки для гарантии надлежащей сборки необходимого продукта. На генетическом уровне могут быть предприняты усилия для искажения экспрессии необходимого биспецифического антитела. Например, описаны замены в СН3-доменах Fc IgG для управления гетеродимеризацией Fc. Кроме того, стратегия «выступ во впадину» использует стерические препятствия для создания дополнительных асимметричных молекулярных граней между двумя разными Fc-доменами СН3. Другие стратегии, известные в данной области техники, используют электростатическую комплементарность для обеспечения специфичности. В качестве альтернативы можно использовать каркасы IgG дикого типа, и полученную комбинацию продуктов можно

разделить во время очистки белка для выделения необходимого продукта.

[94] Предпочтительные биспецифические антитела по настоящему изобретению представляют собой в основном нативные человеческие антитела IgG1, состоящие из: (A) одного (мономерного) участка антитела к CD47 на основе IgG1, который содержит одну полную размерную легкую цепь (LC) и одну полную размерную тяжелую цепь (HC), а также (B) одного (мономерного) участка антитела к CD20 на основе IgG1, который содержит одну полную размерную легкую цепь (LC) и одну полную размерную тяжелую цепь (HC). Два мономера образуют обычное димерное антитело IgG1, в котором одно плечо (Fab<sub>1</sub>) обеспечивает *аттенуированное* связывание CD47, а другое плечо (Fab<sub>2</sub>) обеспечивает аффинное связывание и авидность к CD20. На Фиг. 2 и Фиг. 6 проиллюстрирована иллюстративная архитектура CD47 x CD20, описанного в данном документе, и особенности инженерии иллюстративных белков.

[95] Каждый из предпочтительных мономерных элементов гетеродимеров IgG1 1+1, описанных в данном документе, содержит определенные подпоследовательности в константных LC- и HC-областях, которые снижают образование гомодимеров во время продуцирования формата гетеродимеров IgG1 1+1. В одном варианте осуществления константная LC-область антитела CD47, которая обеспечивает надлежащее спаривание LC/HC во время продуцирования, содержит SEQ ID NO: 340. В другом варианте осуществления константная область HC антитела к CD47, которая обеспечивает образование гетеродимера Fc во время продуцирования, содержит SEQ ID NO: 342. Предпочтительная константная LC-область антитела к CD20 для обеспечения надлежащего спаривания LC/HC во время продуцирования содержит SEQ ID NO: 344. Предпочтительная константная HC-область антитела к CD20 для обеспечения образования гетеродимера Fc во время продуцирования содержит SEQ ID NO: 346. Иллюстративная константная LC-область антитела к CD47 для обеспечения надлежащего спаривания LC/HC во время продуцирования представляет собой SEQ ID NO: 339. Иллюстративная константная HC-область антитела к CD47 для обеспечения образования гетеродимера Fc во время продуцирования представляет собой SEQ ID NO: 341. Иллюстративная константная LC-область антитела к CD20 для обеспечения надлежащего спаривания LC/HC во время продуцирования представляет собой SEQ ID NO: 343. Иллюстративная константная HC-область антитела к CD20 для обеспечения образования гетеродимера Fc во время продуцирования представляет собой SEQ ID NO: 345.

**Предпочтительными константными областями IgG1 для использования с 161 Fab, описанными в данном документе в формате гетеродимера IgG1 1+1, где Fab обеспечивают ослабленное связывание CD47, являются константная LC-область SEQ ID NO: 339 и константная HC-область SEQ ID NO: 341.**

[96] Представлена константная LC-область антитела к CD47 на основе IgG1, содержащая замены Q124E, L135W, Q160E и T180E, обеспечивающие надлежащее спаривание LC/HC во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1 по сравнению с CC-90002.

[97] Кроме того, в данном документе представлена предпочтительная константная LC-область антитела к CD47 IgG1 (SEQ ID NO: 339). В определенных вариантах осуществления, например, определенных вариантах осуществления биспецифических антител, представленных в данном документе, VL-область антитела к CD47, представленная в данном документе, слита с аминоконцом SEQ ID NO: 339. SEQ ID NO: 340 является внутренней по отношению к SEQ ID NO: 339. SEQ ID NO: 339 и SEQ ID NO: 440 содержат замены Q124E, L135W, Q160E и T180E, которые обеспечивают надлежащее спаривание LC/HC во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1.

[98] Представлена константная HC-область антитела к CD47 на основе IgG1, содержащая замены Q179K, T371V, T389L, K420L и T422W, для обеспечения надлежащего спаривания LC/HC и образование гетеродимера Fc во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1.

[99] Кроме того, в данном документе представлена предпочтительная константная HC-область антитела к CD47 IgG1 (SEQ ID NO: 341). В определенных вариантах осуществления, например, определенных вариантах осуществления биспецифических антител, представленных в данном документе, VH-область антитела к CD47, представленная в данном документе, слита с аминоконцом SEQ ID NO: 341. SEQ ID NO: 342 является внутренней по отношению к SEQ ID NO: 341. SEQ ID NO: 341 и SEQ ID NO: 342 содержат замены Q179K, T371V, T389L, K420L и T422W для обеспечения образования гетеродимера Fc во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1.

[100] Представлена константная LC-область антитела к CD20 на основе IgG1, содержащая замены F116A, Q124R, L135V, T178R, которые обеспечивают надлежащее спаривание LC/HC во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1 по сравнению с ритуксимабом.

[101] Кроме того, в данном документе представлена предпочтительная константная LC-область антитела к CD20 IgG1 (SEQ ID NO: 343). В определенных вариантах осуществления, например, определенных вариантах осуществления биспецифических антител, представленных в данном документе, VL-область антитела к CD20, представленная в данном документе, слита с аминоконцом SEQ ID NO: 343. SEQ ID NO: 344 является внутренней по отношению к SEQ ID NO: 343. SEQ ID NO: 343 и SEQ ID NO: 344 содержат замены F116A, Q124R, L135V и T178R, которые снижают образование гомодимера во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1.

[102] Представлена константная HC-область антитела к CD20 на основе IgG1, содержащая замены A139W, L143E, K145T, Q179E, T371V, L372Y, F436A и Y438V, которые обеспечивают образование гетеродимера Fc во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1 по сравнению с ритуксимабом.

[103] Кроме того, в данном документе представлена предпочтительная константная HC-область антитела к CD20 IgG1 (SEQ ID NO: 345). В определенных вариантах осуществления, например, определенных вариантах осуществления биспецифических антител, представленных в данном документе, VH-область антитела к CD20,

представленная в данном документе, слита с аминоконцом SEQ ID NO: 345. SEQ ID NO: 346 является внутренней по отношению к SEQ ID NO: 345. SEQ ID NO: 345 и SEQ ID NO: 346 содержат замены A139W, L143E, K145T, Q179E, T371V, L372Y, F436A и Y438V, которые снижают образование гомодимера во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1.

#### **Биспецифические соединения CD47xCD20**

[104] Программа биспецифических соединений CD47xCD20 была инициирована для идентификации терапевтических антител, которые способны блокировать связывание CD47 человека с SIRP $\alpha$  только на CD20-экспрессирующих клетках. Примеры, полученные в результате этого проекта и представленные в данном документе, связываются с высокой аффинностью с CD20, демонстрируя рассогласованную аффинность к CD47. После связывания с CD20 на опухолевых клетках антитела эффективно блокируют взаимодействие CD47-SIRP $\alpha$  и совместно вовлекают активирующие рецепторы Fc $\gamma$ R на эффекторных клетках посредством Fc IgG1, что приводит к активации опосредованного макрофагами фагоцитоза и опосредованной естественными киллерами (NK) цитотоксичности в отношении опухолевых клеток.

#### **Биспецифические антитела, содержащие антитело к CD47, происходящее из СС-90002**

##### **Картирование эпитопа CD47 и СС-90002**

[105] Эпитоп антитела к CD47 определяли путем определения кристаллической структуры не рассогласованной исходной версии СС-90002 (408\_437) Fab (VL: SEQ ID NO:387; VH: SEQ ID NO: 388) в комплексе с внеклеточным доменом CD47 человека с разрешением 2,4 Å. Все три CDR легкой цепи (LC) SEQ ID NO:347, SEQ ID NO:348, SEQ ID NO:349) и CDR2 тяжелой цепи (HC) (SEQ ID NO:351) и CDR3 HC (SEQ ID NO:352) участвуют в связывании с большой площадью поверхности ECD CD47. CDR HC образуют множественные контакты с петлей KGRD CD47, а CDR LC перекрываются с сайтом связывания SIRP $\alpha$ , что объясняет способность СС-90002 и биспецифических соединений, описанных в данном документе, блокировать связывание SIRP $\alpha$ .

[106] Биспецифические соединения CD47xCD20, описанные в данном документе, созданы для стимулирования CD20-ограниченной блокады сигнала CD47-SIRP $\alpha$  «не ешь меня» на раковых клетках, которые экспрессируют как CD20, так и CD47, при сохранении нормальных CD47<sup>+</sup>/CD20<sup>-</sup> клеток. Многочисленные этапы белковой инженерии привели к созданию Fab антител к CD47 биспецифических соединений, описанных в данном документе. (1) Белковая инженерия была использована как для VH-цепей, так и для VL-цепей СС-90002 для снижения иммуногенности при сохранении функциональности; и (2) белковая инженерия также использовалась для рассогласования СС-90002. Биспецифические антитела IgG1, нацеленные на CD47 и CD20 с пониженной аффинностью к CD47, описанные и проиллюстрированные на примерах в данном документе, 1) сохраняют эффективность в опосредовании противоопухолевой функции за счет нацеливания на взаимодействие CD47-SIRP $\alpha$  и вовлечения активирующих

рецепторов FcγR; 2) минимизируют опосредованные мишенью эффекты стока и токсичность, наблюдаемую в случае терапевтических средств на основе антител к CD47; 3) включают CD47 и CD20 в одну молекулу, что позволяет избежать необходимости комбинированной терапии с применением 2 моноклональных антител.

### **Разработка белка**

[107] Кристаллическая структура эффекторного антигена CD47 была связана с высокоаффинным Fab антитела к CD47 (CC-90002 (408\_437 VL: SEQ ID NO:899; 408\_437 VH: SEQ ID NO: 900)), для направления конструирования библиотеки *in silico* вариантов Fab, которые, по прогнозам, имеют диапазон более низких аффинностей, высокой стабильности и низкой иммуногенности. Варианты из этой библиотеки были экспрессированы в виде биспецифических IgG1 с высокоаффинным Fab антитела к CD20 (ритуксимаб (VL: SEQ ID NO:323; VH: SEQ ID NO:324)).

[108] Полученные 143 физические конструкции были подвергнуты скринингу в отношении селективности и эффективности с использованием клеточных анализов на связывание CD47 и блокирование SIRPα для выявления тех вариантов, которые эффективно связываются с эффекторным антигеном, CD47, на целевых клетках, коэкспрессирующих антиген селективности CD20, но которые минимально связаны с нецелевой линией клеток, которая экспрессирует только эффекторный антиген CD47.

[109] Примеры полноразмерных LC и HC антитела к CD47, константных LC- и HC-областей, VL- и VH-областей и последовательностей CDR представлены и иным образом описаны в данном документе, которые имеют существенно сниженную аффинность связывания с CD47 и сниженную иммуногенность по сравнению с CC-90002, включая, но не ограничиваясь этим, изотип IgG1. Формат гетеродимера IgG1 1+1 является предпочтительным, как описано ниже, содержащим (A) один (мономерный) участок антитела к CD47 на основе IgG1, который содержит одну полноразмерную легкую цепь (LC) и одну полноразмерную тяжелую цепь (HC), а также (B) один (мономерный) участок антитела к CD20 на основе IgG1, который содержит одну полноразмерную легкую цепь (LC) и одну полноразмерную тяжелую цепь (HC).

[110] Антитела по настоящему изобретению содержат аминокислотные последовательности VL и VH, полученные из CC-90002, т.е. SEQ ID NO: 325 и SEQ ID NO: 326 соответственно, при этом аффинность связывания с CD47 существенно ослаблена, т.е. Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность. Было обнаружено, что диапазон аффинностей к CD47 на основе скрининга рассогласованных связывающих антитела к CD47 веществ, описанных в данном документе, резко снижает связывание с нецелевыми клетками, и все же они все еще способны эффективно связываться с CD47 интенсивным образом при рекрутинге на поверхность целевой клетки после связывания с CD20. Изначально рассогласованные биспецифические ведущие соединения CD47 x CD20 достигали этой селективности с аффинностями, которые варьировались от приблизительно 0,5 мкМ до приблизительно 2,5 мкМ. Например, на Фиг. 3А-3С было определено, что TPP-1360 имеет аффинность к ECD

CD47 человека, составляющую  $K_d$  1,7 мкМ, что отражает приблизительно 350-кратное снижение аффинности по сравнению с исходным связывающим антителом к CD47 веществом. Было определено, что TPP-1362 имеет аффинность к ECD CD47 человека, составляющую  $K_d$  796 мкМ, что отражает приблизительно ~ 150X снижение аффинности по сравнению с исходным связывающим антителом к CD47 веществом. Рассогласованные биспецифические соединения CD47 x CD20, описанные в данном документе, демонстрируют селективность с аффинностями в диапазоне от приблизительно 0,2 мкМ до приблизительно 4 мкМ.

[111] Биспецифические соединения, описанные в данном документе, избирательно связывают CD47 на CD20-экспрессирующих опухолевых клетках и практически не связываются с CD47 в нормальных клетках. Отношение связывания с Raji (CD47+CD20+) по сравнению с RBC человека в анализе связывания при совместном культивировании для биспецифических соединений, описанных в данном документе, составляет, например, приблизительно, 6000. Например, отношение связывания с В-клетками человека (CD47+CD20+) по сравнению с RBC человека для биспецифических соединений, описанных в данном документе, составляет приблизительно 700. Уровень отбора биспецифических соединений, описанных в данном документе, демонстрирует отбор в диапазоне от приблизительно 400 до приблизительно 8000 в зависимости от уровня экспрессии CD20 и CD47 на опухолевых и нормальных клетках. Соответственно, предполагая фиксированный уровень экспрессии CD47, поскольку уровни CD20 повышаются, биспецифические соединения, описанные в данном документе, демонстрируют повышенную селективность и активность.

[112] Иллюстративные антитела по настоящему изобретению также содержат VL- и VH-области, происходящие из CC-90002, т.е. SEQ ID NO: 325 и SEQ ID NO: 326 соответственно, при этом VL, VH или оба содержат одну или несколько аминокислотных замен, которые существенно снижают иммуногенность полученного антитела. Иллюстративные антитела по настоящему изобретению содержат VL- и VH-области, происходящие из CC-90002, т.е. SEQ ID NO: 325 и SEQ ID NO: 326 соответственно, при этом VL, VH или обе последовательности содержат одну или несколько аминокислотных замен, которые снижают аффинность связывания полученного антитела с CD47 и существенно снижают иммуногенность полученного антитела.

[113] Соответственно, предпочтительные антитела, происходящие от CC-90002, описанные в данном документе, демонстрируют 1-7 аминокислотных замен по отношению к VL SEQ ID NO: 325; и 1-11 аминокислотных замен по отношению к VH SEQ ID NO: 326.

[114] Кроме того, рассматриваются и функционально описаны в данном документе в иных отношениях антитела, происходящие от CC-90002, которые имеют 8 аминокислотных замен по отношению к VL SEQ ID NO: 325. Кроме того, рассматриваются и функционально описаны в данном документе в иных отношениях антитела, происходящие от CC-90002, которые имеют 9 аминокислотных замен по

отношению к VL SEQ ID NO: 325. Кроме того, рассматриваются и функционально описаны в данном документе в иных отношениях антитела, происходящие от СС-90002, которые имеют 10 аминокислотных замен по отношению к VL SEQ ID NO: 325.

[115] Кроме того, рассматриваются и функционально описаны в данном документе в иных отношениях антитела, происходящие от СС-90002, которые имеют 12 аминокислотных замен по отношению к VH SEQ ID NO: 326. Кроме того, рассматриваются и функционально описаны в данном документе в иных отношениях антитела, происходящие от СС-90002, которые имеют 13 аминокислотных замен по отношению к VH SEQ ID NO: 326. Кроме того, рассматриваются и функционально описаны в данном документе в иных отношениях антитела, происходящие от СС-90002, которые имеют 14 аминокислотных замен по отношению к VH SEQ ID NO: 326.

[116] В данном документе представлено антитело к CD47, в котором VL антитела к CD47 содержит 1-7 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 325, при этом по меньшей мере одна (1) из указанных аминокислотных замен выбрана из группы, состоящей из A10S, M11L, K24R, A51E, N52S, L54F и S56D; и VH антитела к CD47 демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом по меньшей мере одна (1) из указанных аминокислотных замен выбрана из группы, состоящей из T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L.

[117] Также в данном документе представлено антитело к CD47, описанное в данном документе, в котором VL антитела к CD47 демонстрирует по меньшей мере одну (1), по меньшей мере две (2), по меньшей мере три (3), по меньшей мере четыре (4), по меньшей мере пять (5), по крайней мере шесть (6) или по крайней мере семь (7) аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 325, при этом аминокислотная замена выбрана из группы, состоящей из A10S, M11L, K24R, A51E, N52S, L54F и S56D.

[118] Настоящее изобретение относится к антителу, описанному в данном документе, в котором VL антитела к CD47 содержит по меньшей мере семь (7) аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 325, при этом семь (7) аминокислотных замен представляют собой A10S, M11L, K24R, A51E, N52S, L54F и S56D.

[119] Настоящее изобретение направлено на антитело, описанное в данном документе, в котором VH антитела к CD47 демонстрирует по меньшей мере одну (1), два (2), три (3), четыре (4), пять (5), шесть (6), семь (7), восемь (8), девять (9), десять (10) или одиннадцать (11) аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом аминокислотная замена выбрана из группы, состоящей из T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L.

[120] Настоящее изобретение относится к антителу, описанному в данном документе, в котором VH антитела к CD47 имеет по меньшей мере одиннадцать (11) аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом одиннадцать (11) аминокислотных замен представляют собой T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L.

[121] LC (SEQ ID NO: 335) и HC (SEQ ID NO: 336) антитела к CD47 являются предпочтительными источниками элементов антитела к CD47 для конструирования биспецифических соединений, описанных в данном документе, в частности, VL (SEQ ID NO: 319) и VH (SEQ ID NO: 320), которые содержат CDR VL SEQ ID NO:365 (CDRL1), SEQ ID NO:366 (CDRL2) и SEQ ID NO:367 (CDRL3); и CDR VH SEQ ID NO:368 (CDRH1), SEQ ID NO:369 (CDRH2) и SEQ ID NO:370 (CDRH3) соответственно. Замены A10S, M11L, K24R, A51E, N52S, L54F и S56D являются важными заменами VL (SEQ ID NO: 319) в отношении СС-90002 для обеспечения низкой аффинности связывания CD47 и снижения иммуногенности. T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L являются важными VH (SEQ ID NO: 320) по отношению к СС-90002 для обеспечения низкой аффинности связывания CD47 (в частности, E59Y и S102E) и снижения иммуногенности. Константные LC- и HC-области антитела к CD47 на основе IgG1, как иным образом описано в данном документе, например, SEQ ID NO: 339 и SEQ ID NO: 341 соответственно, в определенных вариантах осуществления слиты с карбоксиконцами VL (SEQ ID NO: 319) и VH (SEQ ID NO: 320). LC антитела к CD47 (SEQ ID NO: 335) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению. HC антитела к CD47 (SEQ ID NO: 336) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению. Замены Q124E, L135W, Q160E и T180E являются важными положениями SEQ ID NO: 335 для обеспечения надлежащего образования спаривания LC/HC во время продуцирования формата гетеродимера IgG1 1+1. Замены Q179K, T371V, T389L, K420L и T422W являются важными положениями SEQ ID NO: 336 для снижения склонности к образованию гомодимеров во время продуцирования формата гетеродимеров IgG1 1+1.

[122] Кроме того, настоящее изобретение, в частности, относится к антителу, описанному в данном документе, в котором VL антитела к CD47 имеет 1-3 аминокислотные замены по отношению к SEQ ID NO: 325, при этом по меньшей мере одна (1), по меньшей мере две (2) или по меньшей мере три (3) аминокислотные замены в VL антитела к CD47 (SEQ ID NO: 325) выбраны из группы, состоящей из A10S, M11L и K24R (например, SEQ ID NO: 321); и VH антитела к CD47 демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом по меньшей мере одна (1), по меньшей мере две (2), по меньшей мере три (3), по меньшей мере четыре (4), по меньшей мере пять (5), по меньшей мере шесть (6), по меньшей мере семь (7), по меньшей мере восемь (8), по меньшей мере девять (9), по меньшей мере десять (10) или по меньшей мере одиннадцать (11) аминокислотных замен в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 326) выбраны из группы, состоящей из T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L (например, SEQ ID NO:322).

[123] Настоящее изобретение, в частности, относится к антителу, иным образом описанному в данном документе, в котором VH антитела к CD47 демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом по меньшей мере одна

(1), по меньшей мере две (2), по меньшей мере три (3), по меньшей мере четыре (4), по меньшей мере пять (5), по меньшей мере шесть (6), по меньшей мере семь (7), по меньшей мере восемь (8), по меньшей мере девять (9), по меньшей мере десять (10) или по меньшей мере одиннадцать (11) аминокислотных замен в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 326) выбраны из группы, состоящей из T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L (например, SEQ ID NO:322).

[124] LC (SEQ ID NO: 337) и HC (SEQ ID NO: 338) антитела к CD47 являются предпочтительными источниками элементов антитела к CD47 для конструирования биспецифических соединений, описанных в данном документе, в частности, VL (SEQ ID NO: 321) и VH (SEQ ID NO: 322), которые содержат CDR VL SEQ ID NO:371, SEQ ID NO:372 и SEQ ID NO:373; и CDR VH SEQ ID NO:374, SEQ ID NO:375 и SEQ ID NO:376 соответственно. A10S, M11L и K24R являются важными положениями VL (SEQ ID NO: 321) для обеспечения низкой аффинности связывания с CD47 и снижения иммуногенности. Замены T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L являются важными положениями VH (SEQ ID NO: 322) для обеспечения низкой аффинности связывания CD47 (в частности, E59Y и S102E) и снижения иммуногенности. Константные LC- и HC-области антитела к CD47 на основе IgG1, как иным образом описано в данном документе, например, SEQ ID NO: 339 и SEQ ID NO: 341 соответственно слиты с карбоксиконцами VL (SEQ ID NO: 321) и VH (SEQ ID NO: 322). LC антитела к CD47 (SEQ ID NO: 337) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению. HC антитела к CD47 (SEQ ID NO: 338) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению. Замены Q179K, Q124E, L135W, Q160E и T180E являются важными положениями SEQ ID NO: 337 для снижения склонности к образованию гомодимеров во время продуцирования формата гетеродимеров IgG1 1+1. Замены Q179K, T371V, T389L, K420L и T422W являются важными положениями SEQ ID NO: 338 для снижения склонности к образованию гомодимеров во время продуцирования формата гетеродимеров IgG1 1+1.

[125] Настоящее изобретение, в частности, относится к антителу, иным образом описанному в данном документе, в котором VL антитела к CD47 демонстрирует 1-10 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 325, при этом по меньшей мере одна (1), по меньшей мере две (2), по меньшей мере три (3), по меньшей мере четыре (4), по меньшей мере пять (5), по меньшей мере шесть (6), по меньшей мере семь (7), по меньшей мере восемь (8), по меньшей мере девять (9) или по меньшей мере десять (10) аминокислотных замен в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 325) выбраны из группы, состоящей из A10S, M11L, K24Q, K39D, K42T, K45Q, A51E, N52S, L54F и S56D (например, SEQ ID NO: 317); и VH антитела к CD47 демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом по меньшей мере одна (1), по меньшей мере две (2), по меньшей мере три (3), по меньшей мере четыре (4), по меньшей мере пять (5), по меньшей мере шесть (6), по меньшей мере семь (7), по меньшей мере восемь (8), по

меньшей мере девять (9), по меньшей мере десять (10) или по меньшей мере одиннадцать (11) аминокислотных замен в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 326) выбраны из группы, состоящей из T14P, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84A, R87T, S88A, M93V, S102E и T115L (например, SEQ ID NO:318).

[126] Настоящее изобретение, в частности, относится к антителу, иным образом описанному в данном документе, в котором VH антитела к CD47 демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326, при этом по меньшей мере одна (1), по меньшей мере две (2), по меньшей мере три (3), по меньшей мере четыре (4), по меньшей мере пять (5), по меньшей мере шесть (6), по меньшей мере семь (7), по меньшей мере восемь (8), по меньшей мере девять (9), по меньшей мере десять (10) или по меньшей мере одиннадцать (11) аминокислотных замен в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 326) выбраны из группы, состоящей из T14P, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84A, R87T, S88A, M93V, S102E и T115L (например, SEQ ID NO:318).

[127] LC (SEQ ID NO: 333) и HC (SEQ ID NO: 334) антитела к CD47 являются предпочтительными источниками элементов антитела к CD47 для конструирования биспецифических соединений, описанных в данном документе, в частности, VL (SEQ ID NO: 317) и VH (SEQ ID NO: 318), которые содержат CDR VL SEQ ID NO:359, SEQ ID NO:360 и SEQ ID NO:361; и CDR VH: SEQ ID NO:362, SEQ ID NO:363 и SEQ ID NO:364 соответственно. Замены T14P, A10S, M11L, K24Q, K39D, K42T, K45Q, A51E, N52S, L54F и S56D являются важными положениями VL (SEQ ID NO: 317) для обеспечения низкой аффинности связывания CD47 и снижения иммуногенности. Замены T14P, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84A, R87T, S88A, M93V, S102E и T115L являются важными положениями VH (SEQ ID NO: 318) для обеспечения низкой аффинности связывания CD47 (в частности, E59Y и S102E) и снижения иммуногенности. Константные LC- и HC-области антитела к CD47 на основе IgG1, как иным образом описано в данном документе, например, SEQ ID NO: 339 и SEQ ID NO: 341 соответственно слиты с карбоксиконцами VL (SEQ ID NO: 317) и VH (SEQ ID NO: 318). LC антитела к CD47 (SEQ ID NO: 333) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению. HC антитела к CD47 (SEQ ID NO: 334) является предпочтительным для использования при конструировании биспецифических соединений по настоящему изобретению. Замены Q124E, L135W, Q160E и T180E являются важными положениями SEQ ID NO: 333 для снижения склонности к образованию гомодимеров во время продуцирования формата гетеродимеров IgG1 1+1. Замены Q179K, T371V, T389L, K420L и T422W являются важными положениями SEQ ID NO: 334 для снижения склонности к образованию гомодимеров во время продуцирования формата гетеродимеров IgG1 1+1.

[128] Иллюстративные антитела, описанные и предполагаемые в данном документе, содержат CDR VL антитела к CD20 RASSSVSYIH (SEQ ID NO:353), ATSNLAS (SEQ ID NO:354) и QQWTSNPPT (SEQ ID NO:355); и CDR VH SYNMH (SEQ ID NO:356), AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:357) и STYYGGDWYFNV (SEQ ID

NO:358). Иллюстративные биспецифические антитела, описанных в данном документе, содержат VL (SEQ ID NO: 323) и VH антитела к CD20 (SEQ ID NO: 324). Иллюстративные биспецифические антитела предпочтительного вида, функционально описанные в данном документе, содержат LC антитела к CD20 (SEQ ID NO: 331) и HC антитела к CD20 (SEQ ID NO: 332).

**161 иллюстративный расогласованный Fab VL/VH антитела к CD47, происходящий из CC-90002**

[129] Кроме того, в данном документе представлены 161 Fab VL и VH, происходящий из исходного антитела CC-90002. Для каждого из 161 Fab аминокислотные последовательности VL представлены в виде нечетных SEQ ID NO: 1-321; а аминокислотные последовательности VH представлены в виде четных SEQ ID NO: 2-322. Каждый из идентифицированных Fab (пары VL/VH) идентифицирован и пронумерован в виде смежных SEQ ID NO, т.е. пар, раскрытых в данном документе, следуя следующему паттерну: SEQ ID NO:1/SEQ ID NO:2; SEQ ID NO:3/SEQ ID NO:4 и так далее до SEQ ID NO:321/SEQ ID NO:322:

[130] SEQ ID NO:1/SEQ ID NO:2; SEQ ID NO:3/SEQ ID NO:4; SEQ ID NO:5/SEQ ID NO:6; SEQ ID NO:7/SEQ ID NO:8; SEQ ID NO:9/SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:11/SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:13/SEQ ID NO:14; SEQ ID NO:15/SEQ ID NO:16; SEQ ID NO:17/SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:19/SEQ ID NO:20; SEQ ID NO:21/SEQ ID NO:22; SEQ ID NO:23/SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:25/SEQ ID NO:26; SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:28; SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:30; SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:32; SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:34; SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:36; SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:38; SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:40; SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:42; SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:44; SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:46; SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:48; SEQ ID NO:49/SEQ ID NO:50; SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:52; SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:54; SEQ ID NO:55/SEQ ID NO:56; SEQ ID NO:57/SEQ ID NO:58; SEQ ID NO:59/SEQ ID NO:60; SEQ ID NO:61/SEQ ID NO:62; SEQ ID NO:63/SEQ ID NO:64; SEQ ID NO:65/SEQ ID NO:66; SEQ ID NO:67/SEQ ID NO:68; SEQ ID NO:69/SEQ ID NO:70; SEQ ID NO:71/SEQ ID NO:72; SEQ ID NO:73/SEQ ID NO:74; SEQ ID NO:75/SEQ ID NO:76; SEQ ID NO:77/SEQ ID NO:78; SEQ ID NO:79/SEQ ID NO:80; SEQ ID NO:81/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; SEQ ID NO:91/SEQ ID NO:92; SEQ ID NO:93/SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:95/SEQ ID NO:96; SEQ ID NO:97/SEQ ID NO:98; SEQ ID NO:99/SEQ ID NO:100; SEQ ID NO:101/SEQ ID NO:102; SEQ ID NO:103/SEQ ID NO:104; SEQ ID NO:105/SEQ ID NO:106; SEQ ID NO:107/SEQ ID NO:108; SEQ ID NO:109/SEQ ID NO:110; SEQ ID NO:111/SEQ ID NO:112; SEQ ID NO:113/SEQ ID NO:114; SEQ ID NO:115/SEQ ID NO:116; SEQ ID NO:117/SEQ ID NO:118; SEQ ID NO:119/SEQ ID NO:120; SEQ ID NO:121/SEQ ID NO:122; SEQ ID NO:123/SEQ ID NO:124; SEQ ID NO:125/SEQ ID NO:126; 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; SEQ ID NO:135/SEQ ID NO:136; SEQ ID NO:137/SEQ ID NO:138; SEQ ID

NO:139/SEQ ID NO:140; SEQ ID NO:141/SEQ ID NO:142; SEQ ID NO:143/SEQ ID NO:144; SEQ ID NO:145/SEQ ID NO:146; SEQ ID NO:147/SEQ ID NO:148; SEQ ID NO:149/SEQ ID NO:150; SEQ ID NO:151/SEQ ID NO:152; SEQ ID NO:153/SEQ ID NO:154; SEQ ID NO:155/SEQ ID NO:156; SEQ ID NO:157/SEQ ID NO:158; SEQ ID NO:159/SEQ ID NO:160; SEQ ID NO:161/SEQ ID NO:162; SEQ ID NO:163/SEQ ID NO:164; SEQ ID NO:165/SEQ ID NO:166; SEQ ID NO:167/SEQ ID NO:168; SEQ ID NO:169/SEQ ID NO:170; SEQ ID NO:171/SEQ ID NO:172; SEQ ID NO:173/SEQ ID NO:174; SEQ ID NO:175/SEQ ID NO:176; SEQ ID NO:177/SEQ ID NO:178; SEQ ID NO:179/SEQ ID NO:180; SEQ ID NO:181/SEQ ID NO:182; SEQ ID NO:183/SEQ ID NO:184; SEQ ID NO:185/SEQ ID NO:186; SEQ ID NO:187/SEQ ID NO:188; SEQ ID NO:189/SEQ ID NO:190; SEQ ID NO:191/SEQ ID NO:192; SEQ ID NO:193/SEQ ID NO:194; SEQ ID NO:195/SEQ ID NO:196; SEQ ID NO:197/SEQ ID NO:198; SEQ ID NO:199/SEQ ID NO:200; SEQ ID NO:201/SEQ ID NO:202; SEQ ID NO:203/SEQ ID NO:204; SEQ ID NO:205/SEQ ID NO:206; SEQ ID NO:207/SEQ ID NO:208; SEQ ID NO:209/SEQ ID NO:210; SEQ ID NO:211/SEQ ID NO:212; SEQ ID NO:213/SEQ ID NO:214; SEQ ID NO:215/SEQ ID NO:216; SEQ ID NO:217/SEQ ID NO:218; SEQ ID NO:219/SEQ ID NO:220; SEQ ID NO:221/SEQ ID NO:222; SEQ ID NO:223/SEQ ID NO:224; SEQ ID NO:225/SEQ ID NO:226; SEQ ID NO:227/SEQ ID NO:228; SEQ ID NO:229/SEQ ID NO:230; SEQ ID NO:231/SEQ ID NO:232; SEQ ID NO:233/SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:235/SEQ ID NO:236; SEQ ID NO:237/SEQ ID NO:238; SEQ ID NO:239/SEQ ID NO:240; SEQ ID NO:241/SEQ ID NO:242; SEQ ID NO:243/SEQ ID NO:244; SEQ ID NO:245/SEQ ID NO:246; SEQ ID NO:247/SEQ ID NO:248; SEQ ID NO:249/SEQ ID NO:250; SEQ ID NO:251/SEQ ID NO:252; SEQ ID NO:253/SEQ ID NO:254; SEQ ID NO:255/SEQ ID NO:256; SEQ ID NO:257/SEQ ID NO:258; SEQ ID NO:259/SEQ ID NO:260; SEQ ID NO:261/SEQ ID NO:262; SEQ ID NO:263/SEQ ID NO:264; SEQ ID NO:265/SEQ ID NO:266; SEQ ID NO:267/SEQ ID NO:268; SEQ ID NO:269/SEQ ID NO:270; SEQ ID NO:271/SEQ ID NO:272; SEQ ID NO:273/SEQ ID NO:274; SEQ ID NO:275/SEQ ID NO:276; SEQ ID NO:277/SEQ ID NO:278; SEQ ID NO:279/SEQ ID NO:280; SEQ ID NO:281/SEQ ID NO:282; SEQ ID NO:283/SEQ ID NO:284; SEQ ID NO:285/SEQ ID NO:286; SEQ ID NO:287/SEQ ID NO:288; SEQ ID NO:289/SEQ ID NO:290; SEQ ID NO:291/SEQ ID NO:292; SEQ ID NO:293/SEQ ID NO:294; SEQ ID NO:295/SEQ ID NO:296; SEQ ID NO:297/SEQ ID NO:298; SEQ ID NO:299/SEQ ID NO:300; SEQ ID NO:301/SEQ ID NO:302; SEQ ID NO:303/SEQ ID NO:304; SEQ ID NO:305/SEQ ID NO:306; SEQ ID NO:307/SEQ ID NO:308; SEQ ID NO:309/SEQ ID NO:310; SEQ ID NO:311/SEQ ID NO:312; SEQ ID NO:315/SEQ ID NO:316; SEQ ID NO:317/SEQ ID NO:318; SEQ ID NO:319/SEQ ID NO:320; и SEQ ID NO:321/SEQ ID NO:322.

[131] Несмотря на предпочтительность, настоящее раскрытие не ограничивается каждой указанной парой как таковой. Группа соединений VL- и VH-областей, раскрытая в данном документе, может быть использована для образования различных пар, т.е. различных Fab, выбранных из группы представленных участков VL- и VH-областей.

[132] Представлены иллюстративные антитела, в других отношениях

функциональные, описанные в данном документе, в которых VL антитела к CD47 выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO:1, 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:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:101, 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, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:129, SEQ ID NO:131, SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:139, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:147, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:165, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:183, SEQ ID NO:185, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:189, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:249, SEQ ID NO:251, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:261, SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:267, SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:275, SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:279, SEQ ID NO:281, SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:285, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:293, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:311, SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:315, SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:321; и VH антитела к CD47 выбрана из группы, состоящей из 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:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:82, SEQ ID

NO:84, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:102, 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, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:144, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:154, SEQ ID NO:156, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:164, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:174, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:180, SEQ ID NO:182, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:186, SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:192, SEQ ID NO:194, SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:200, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:204, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:246, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:254, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:270, SEQ ID NO:272, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:276, SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:280, SEQ ID NO:282, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:300, SEQ ID NO:302, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:308, SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:312, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:320 и SEQ ID NO:322.

**Свойства биспецифических соединений CD47хCD20 по настоящему изобретению**

[133] Измерения аффинности *in vitro* с использованием внеклеточного домена эффекторного антигена CD47 первоначально выявили 100-200-кратное снижение аффинности к этим вариантам. Измерения аффинности *in vitro* с использованием внеклеточного домена CD47 выявили, что варианты имели 100-500-кратное снижение аффинности. Клеточные исследования *in vivo* и *in vitro* с использованием этих рассогласованных биспецифических соединений гетеродимерного формата IgG1 1+1 подтвердили основанное на эффекторах уничтожение клеток и снижение связывания с нецелевыми типами клеток по сравнению с моноспецифическим антителом. VL антитела к CD20: SEQ ID NO:323; VH антитела к CD20: SEQ ID NO:324. Константная LC-область антитела к CD20 представляет собой SEQ ID NO:343. Константная HC-область антитела к CD20 представляет собой SEQ ID NO:345.

[134] Биспецифические соединения, описанные, проиллюстрированные на примерах и заявленные в данном документе, демонстрируют избирательное связывание с CD20-экспрессирующими клетками, например, в которых блокируется взаимодействие

CD47 с ингибитором контрольной точки макрофагов, сигнальным регуляторным белком альфа (SIRP $\alpha$ ). Эта повышенная селективность по сравнению с моноспецифическими подходами к антителам к CD47 позволяет использовать Fc IgG1, который задействует активирующие кристаллизуемые фрагменты гамма-рецепторов (Fc $\gamma$ R) для полного потенцирования макрофагов к поглощению и разрушению CD20-положительных клеток. По сравнению с ритуксимабом антитела к CD20, например, биспецифические антитела к CD47/CD20, описанные и проиллюстрированные на примерах в данном документе, более эффективны в индукции фагоцитоза и ADCC *in vitro*.

[135] Клеточные исследования *in vitro* демонстрируют, что рассогласованные биспецифические соединения на основе антител к CD47, активируют антителозависимый клеточный фагоцитоз, комплементзависимую цитотоксичность (CDC) и антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). См. Фиг. 4А-4С и Фиг. 5А-5С. Кроме того, эксперименты по изучению фармакокинетики (PK) и исследовательской токсичности (E-tox) у яванских макаков демонстрируют, что рассогласованные биспецифические соединения на основе антител к CD47 эффективно деплетируют В-клетки и снижают связывание с эритроцитами (RBC) яванского макака по сравнению с исходным моноспецифическим антителом к CD47, тем самым в значительной степени подтверждая успех и медицинскую ценность стратегии селекции целевых клеток, описанную и заявленную в данном документе. Соединения, проиллюстрированные на примерах в данном документе, демонстрируют благоприятную фармакокинетику и способность к деплеции CD20<sup>+</sup> В-клеток с минимальными отрицательными эффектами, наблюдаемыми в отношении гематологических параметров после многократных введений отличным от человека приматам.

[136] В конкретных вариантах осуществления биспецифические соединения CD47xCD20, представленные в настоящем документе, обозначенные как TPP-1360, TPP-1361, TPP-1367 и TPP-1362, содержат следующие последовательности тяжелой и легкой цепи: TPP-1360 содержит (LC SEQ ID NO:335; HC антитела к CD47 SEQ ID NO:336) X (LC SEQ ID NO:331; HC антитела к CD20 SEQ ID NO:332). TPP-1361 содержит (LC SEQ ID NO:333; HC антитела к CD47 SEQ ID NO:334) X (LC SEQ ID NO:331; HC антитела к CD20 SEQ ID NO:332). TPP-1367 содержит (LC SEQ ID NO:337; HC антитела к CD47 SEQ ID NO:338) X (LC SEQ ID NO:331; HC антитела к CD20 SEQ ID NO:332). TPP-1362 содержит (LC SEQ ID NO:385; HC антитела к CD47 SEQ ID NO:386) X (LC SEQ ID NO:331; HC антитела к CD20 SEQ ID NO:332).

[137] Касательно TPP-1362, VL антитела к CD47 содержит SEQ ID NO: 383. VH антитела к CD47 TPP-1362 содержит SEQ ID NO: 384. CDR VL антитела к CD47 TPP-1362 содержат SEQ ID NO: 377 (CDRL1); SEQ ID NO: 378 (CDRL2); и SEQ ID NO: 379 (CDRL3). CDR VH антитела к CD47 TPP-1362 содержат SEQ ID NO: 380 (CDRH1); SEQ ID NO: 381 (CDRH2); и SEQ ID NO: 382 (CDRH3).

**Продemonстрировано, что иллюстративная серия биспецифических соединений в пределах родов, иначе описанных в данном документе, проявляет**

**фармакологические характеристики, обычно указывающие на терапевтическую ценность родов.**

[138] Эти тщательно оцененные соединения, например, демонстрируют высокую аффинность к CD20 и рассогласованную аффинность к CD47, демонстрируя эффективное блокирование CD47, перекрестную реактивность в отношении яванских макаков, эффективные физико-химические свойства (растворимость, стабильность, экспрессию) и низкий прогноз иммуногенности (EpiVax). См. Пример 13, Фиг. 18. Формат гетеродимера IgG1 и Fc обеспечивают надежное продуцирование в достаточных количествах и чистоту с использованием стандартных способов СНО, с соответствующими фазе титром, выходом, качеством продукта и жидким составом. Эти тщательно оцененные соединения демонстрируют способность CD20<sup>+</sup> опухолевых клеток к фагоцитозу *in vitro*, превосходящую CC-90002, и более сильную ADCC, чем ритуксимаба. В этих примерах тщательно оцененных соединений также наблюдается заметное снижение количества В-клеток у яванских макаков в периферической крови и лимфоидных тканях. Эти тщательно оцененные виды также демонстрируют минимальные эффекты стока без связывания с CD20<sup>-</sup>CD47<sup>+</sup> нормальными клетками (RBC и тромбоцитами). Эти примеры тщательно оцененных соединений также демонстрируют приемлемые параметры РК для поддержания, например, еженедельного введения доз.

[139] Например, способность TPP-1360 связывать RBC широко оценивалась в очищенных RBC человека и при кокультивировании RBC человека с опухолевыми клетками. Как проиллюстрировано на Фиг. 8, TPP-1360 демонстрирует селективное связывание CD47<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> клеток Raji, но не CD47<sup>+</sup>/CD20<sup>-</sup> RBC человека. Более того, в кокультуре клеток Raji и RBC человека биспецифическое соединительное иллюстративное соединения, TPP-1360, демонстрирует дозозависимое связывание с CD47<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> клетками Raji, но не связывается с эритроцитами человека даже в концентрации до 1 мг/мл. См. Фиг. 9. В отличие от этого, биспецифическое соединение на основе CD47 дикого типа/CD20, TPP-2, в значительной степени связывается как с клетками Raji, так и с RBC человека. Кроме того, TPP-1360 не демонстрирует связывания с очищенными RBC яванских макаков, полученных от нескольких доноров.

[140] TPP-1360, иллюстративное биспецифическое соединение по настоящему изобретению, представляет собой первое в своем классе антитело, совместно нацеленное на CD47 и CD20, разработанное для связывания CD20 с высокой аффинностью и CD47 с оптимально рассогласованной аффинностью. При связывании с клетками, экспрессирующими CD20, TPP-1360, например, не только блокирует взаимодействие ингибитора контрольной точки макрофагов SIRPα с CD47, но также задействует активирующие FcγR для полного активирования макрофагов для поглощения и разрушения CD20-положительных клеток. Значительная активность *in vitro* индуцируется TPP-1360, например, для уничтожения раковых клеток с помощью нескольких способов действия, включая фагоцитоз, ADCC и CDC. TPP-1360, являющийся примером описанных здесь биспецифических соединений, обеспечивает повышенную фармакологическую

активность по сравнению с ритуксимабом и СС-90002.

[141] Биспецифические соединения CD47xCD20, описанные и заявленные в данном документе, демонстрируют усиленный фагоцитоз по сравнению с ритуксимабом или СС-90002 в качестве единственного агента. Фагоцитирующая активность биспецифических соединений CD47xCD20, описанных в данном документе, обычно коррелирует с их аффинностью связывания с CD47. Монотерапевтическая активность биспецифических соединений CD47xCD20, описанных в данном документе, эквивалентна комбинации СС-90002 и ритуксимаба в индукции фагоцитоза.

[142] Биспецифические соединения CD47xCD20, описанные в данном документе, демонстрируют улучшенную ADCC в чувствительных к ритуксимабу и устойчивых опухолевых клетках по сравнению с монотерапевтической активностью антитела к CD47.

[143] Биспецифические соединения CD47xCD20, описанные в данном документе, демонстрируют более высокую эффективность, чем ритуксимаб *in vivo* в модели Raji NOD-SCID. См. Пример 15.

[144] TPP-1360 усиливает как фагоцитоз, так и активность ADCC по сравнению с ритуксимабом. Кроме того, TPP-1360 и родственные биспецифические соединения, описанные, проиллюстрированные на примерах и заявленные в данном документе, дифференцируются от привлекающих Т-клетки биспецифических активаторов CD20xCD3, таких как REGN1979 от компании Regeneron или мосунетузмаб от компании Roche, которые в данное время находят применение в клинической практике, поскольку имеют различные механизмы действия, включая фагоцитоз, ADCC и CDC, по сравнению с активацией Т-клеток. Кроме того, профиль токсичности отличается от CD20xCD3 (потенциальная гематологическая токсичность по сравнению с синдромом высвобождения цитокинов). В частности, привлекающих Т-клетки активаторы являются мощными иммунными агентами, которые могут запускать апоптоз нецелевых клеток, которые экспрессируют очень низкие уровни целевого антигена, поэтому либо целевой антиген должен быть чрезвычайно специфичным, либо нацеливающее плечо антитела должно использовать либо технологии маскировки, либо настройки для различения уровней экспрессии целевого антигена в нормальной и пораженной ткани. Кроме того, часть антитела к CD3 биспецифического соединения должна быть точно настроена для того, чтобы предупредить высвобождение цитокинов вследствие системной активации Т-клеток. Важно отметить, что TPP-1360, в качестве типичного примера в данном документе, демонстрирует благоприятную кинетику выведения с минимальными вредными эффектами, наблюдаемыми в отношении гематологических параметров после многократных введений отличным от человека приматам. Биспецифические антитела к CD47xCD20 по настоящему изобретению разработаны, среди прочего, для внутривенного (IV) инъекционного лечения пациентов с В-лимфомой, например, рефрактерных и/или резистентных к существующим методам лечения.

[145] Биспецифические соединения, описанные в данном документе, предусмотрены для способов лечения и/или контроля опухолей, опухолевых клеток, рака,

включая, но не ограничиваясь ими, клетки, претерпевающие аберрантную пролиферацию, гематологические онкологические состояния, гематологические злокачественные новообразования, лимфопролиферативные расстройства, В-клеточные нарушения, В-клеточных злокачественные новообразования и/или В-клеточную лимфому. Биспецифические соединения по настоящему изобретению состояются и вводятся в соответствии с современным состоянием антител в качестве терапевтических соединений и согласуются с ним. Например, стандарты составления и введения антител IgG1 хорошо известны в данной области техники. Антитела, описанные в данном документе, вводят, например, в качестве внутривенного (IV) инъекционного лечения пациентов с CD20-положительной В-клеточной лимфомой. Настоящее изобретение направлено на способ борьбы с опухолевыми клетками, включающий введение эффективного количества биспецифического соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом. Опухолевые клетки относятся к раковым клеткам, включая, но не ограничиваясь ими, клетки, претерпевающие аберрантную пролиферацию, гематологические онкологические состояния, гематологические злокачественные новообразования, лимфопролиферативные нарушения, В-клеточные нарушения, В-клеточные злокачественные новообразования и В-клеточную лимфому.

[146] Биспецифические соединения CD47XCD20, описанные в данном документе, в частности, предназначены для использования в способе лечения В-клеточного заболевания или В-клеточного злокачественного новообразования, включающий введение эффективного количества биспецифического соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

[147] Аллометрия и фармакокинетика человека оцениваются для биспецифических соединений, описанных в данном документе. Соединения по настоящему изобретению содержат рассогласованное плечо связывания с CD47 и обычное плечо связывания с CD20 (ритуксимаб). Учитывая рассогласованную аффинность связывания плеча с CD47, мишень-опосредованное распределение препарата (TMDD) для биспецифических соединений потенциально в первую очередь обусловлено связыванием с CD20. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления клинические дозы будут находиться в диапазонах, которые используются в настоящее время для ритуксимаба. Исходя из доз 10, 20 и 100 мг/кг для яванских макаков, конечный период полужизни составляет примерно 7 дней. CD20-опосредованное TMDD основано на дополнительных доклинических и клинических данных для ритуксимаба. Первое клиническое исследование с участием человека представляет собой открытое многоцентровое исследование фазы 1/1b для оценки безопасности и переносимости у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным CD20+ NHL, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания при лечении ритуксимабом и/или другими видами терапии, нацеленными на CD20. Повышение дозы начинается с уровня менее 1 мг/кг, а затем увеличивается до 10 мг/кг, что является действующей в настоящее время клинической дозой ритуксимаба. Яванским макакам дважды вводили дозу по 20 мг/кг в

день 1 и день 15. В исследовании NHP eTOX с дозозависимым воздействием обнаружено, что биспецифические соединения, описанные в данном документе, хорошо переносятся в качестве монотерапии. Дозировка биспецифических объектов, описанных в данном документе, для млекопитающих или человека находится в диапазоне от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг. Дополнительная дозировка биспецифических соединений для млекопитающих или человека, описанных в данном документе, находится, в частности, в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг. Дозировка биспецифических соединений, описанных в данном документе, для млекопитающих или человека также составляет от приблизительно 7 мг/кг до приблизительно 13 мг/кг. Режим дозирования биспецифических соединений, описанных в данном документе, составляет приблизительно один раз в пять (5) дней, или приблизительно один раз в неделю (семь (7) дней), или приблизительно один раз в десять (10) дней, или приблизительно раз в две (2) недели.

[148] Способ изготовления биспецифических антител, описанных в данном документе, может соответствовать типичной платформе изготовления с использованием клеток яичников китайского хомячка (СНО). Обычным загрязнителем, наблюдаемым при очистке этих биспецифических антител, является полуантитело, для удаления которого требуются специальные протоколы очистки. После экспрессии 4-цепочечного биспецифического соединения в клетке яичника китайского хомячка белок А используется в качестве первого этапа для очистки биспецифического антитела на основе IgG. После этого первого этапа обычно присутствуют два соединения: необходимое 4-цепочечное биспецифическое антитело и полуантитело. В большинстве случаев ионообменная хроматография достаточна для разделения этих двух соединений, однако в других случаях может потребоваться хроматография гидрофобного взаимодействия. Надлежащее спаривание LC следует оценивать с помощью масс-спектрометрии, а примеси в результате ненадлежащей сборки следует удалять с помощью дополнительных способов очистки белка, таких как ионообменная хроматография или хроматография гидрофобного взаимодействия. После любого подхода к вторичной очистке можно использовать препаративную эксклюзионную хроматографию (SEC) для улучшения и обеспечения конформационной гомогенности при одновременной замене буфера на 4-цепочечные биспецифические соединения. Окончательный контроль качества должен включать аналитическую SEC, масс-спектрометрию и оценки связывания *in vivo* с различными антигенами для обеспечения конформационной и химической целостности биспецифического соединения. См., например, J.B. Ridgway et al., *Protein Eng.* 9 (1996) 617-621. K. Gunasekaran et al., *J. Biol. Chem.* 285 (2010) 19637-19646. Каждый из предпочтительных мономерных элементов гетеродимеров IgG1 1+1, описанных в данном документе, содержит определенные последовательности константных LC- и HC-областей, обсуждаемые выше и идентифицированные в данном документе, для снижения способности к образованию гомодимеров во время продуцирования формата гетеродимеров IgG1 1+1.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1: Рассогласование СС-90002**

[149] Рациональную разработку для уменьшения аффинности не рассогласованной исходной версии СС-90002 (408\_437) плеча антитела к CD47 обеспечивали с использованием кристаллической структуры Fab антитела к CD47, связанной с внеклеточным доменом CD47. Эпитоп, связанный с СС-90002, идентичен эпитопу исходного мышинового антитела к CD47 2A1, связанного с CD47 человека. См. патент США № 9045541.

[150] Вариабельные домены 2A1 гуманизировали и конечное антитело обозначали «QN», состоящее из HC\_2.3Q и LC\_N, которое в конечном итоге разрабатывали в формате IgG4 P/E (СС-90002). QN дополнительно модифицировали путем введения остатков в вариабельный домен тяжелой цепи для улучшения внеклеточной экспрессии, этот вариант HC обозначали «HC\_Q\_5\_MUT». HC\_Q\_5\_MUT HC и LC\_N дополнительно модифицировали для снижения их иммуногенности с использованием моделирования *in silico* и прогнозирования иммуногенности *in silico*, все вместе их обозначали «CD47 2.0». Дополнительные варианты в вариабельных доменах тяжелой и легкой CD47 2.0 LC\_1147\_2 и CD47 2.0 HC\_434 разрабатывали для улучшения фармакокинетики, их обозначали «CD47 3.0». См. WO2016109415 (US 20170369572); WO2018009499 (US.20190241654); и WO2018183182, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

[151] Эпитоп антитела к CD47 покрывает большую площадь поверхности, и во взаимодействии участвуют остатки как легкой цепи (LC), так и тяжелой цепи (HC).

[152] Для снижения аффинности плеча антитела к CD47 CD47, взаимодействующие с CD47 остатки как из LC, так и из HC подвергали мутагенезу *in silico* с использованием модуля «Residue Scan» из программы моделирования молекулярной операционной среды (MOE). В ходе этого процесса создавали библиотеку из тысяч вариантов с широким диапазоном прогнозируемых аффинностей. Каждый вариант Fab моделировали *in silico* для расчета прогнозируемого изменения стабильности (dStability) или изменения аффинности к CD47 ECD (dAffinity). Более 5000 вариантов с положительной оценкой dAffinity (с прогнозом, что они имеют более низкую аффинность по сравнению с исходным Fab) и отрицательной dStability (с прогнозом, что они имеют более высокую стабильность, чем исходный Fab) анализировали с использованием программного обеспечения для оценки иммуногенности для выявления вариантов, которые, как ожидается, будут иметь низкую иммуногенность. Из них 143 варианта Fab с низким иммуногенным риском с прогнозируемыми Kd для CD47 в диапазоне от 10 нМ до 1 мМ отбирали для клеточного тестирования.

[153] Для скрининга Fab-фрагментов антител к CD47, селективных к целевым клеткам, выбранные варианты Fab-фрагментов антител к CD47 конструировали в виде гибридных IgG1 и спаривали с плечом антитела к EGFR цетуксимаба. Надлежащую сборку 4-цепочечного биспецифичной соединения обеспечивали присутствием замен Fab

и Fc, описанных в данном документе, присутствующих во всех 4 цепях. 4-цепочечные биспецифические соединения, содержащие 143 отобранных варианта, временно экспрессировали в клетках Expi-CHO, и биспецифические соединения очищали в одну стадию с помощью магнитных гранул с использованием белка А. Для идентификации селективных в отношении целевых клеток биспецифических соединений варианты тестировали в двух экспериментах. В первом эксперименте измеряли способность рассогласованных биспецифических соединений на основе антител к CD47 x EGFR связываться с нецелевой линией клеток Raji, которая экспрессировала антиген CD47, но не антиген EGFR. Во втором эксперименте измеряли способность рассогласованных биспецифических средств на основе антител к CD47 x EGFR блокировать связывание SIRP $\alpha$  с целевой клеточной линией Fadu, которая экспрессировала антиген CD47 и антиген EGFR. Эти эксперименты привели к получению набора из 8 вариантов, которые демонстрировали 10-20-кратное снижение аффинности к нецелевой линии CD47+/EGFR- клеток Raji по сравнению с не рассогласованным исходным антителом к CD47 x EGFR, и все еще способных блокировать 75-90% связывания SIRP $\alpha$  с целевой линией CD47+/EGFR+ клеток Fadu.

[154] Плечо антитела к CD20 ритуксимаба спаривали с 8 рассогласованными вариантами антитела к CD47, аналогичным образом с использованием Fc IgG1. Было замечено, что рассогласованные биспецифические соединения CD47xCD20 снижали связывание с нецелевой линией CD47+/CD20- клеток Fadu по сравнению с не рассогласованным исходным антителом CD47xCD20, и все же были способны блокировать 75-90% связывания SIRP $\alpha$  с целевой клеточной линией Raji, которая была положительной по CD47 и CD20.

[155] Дополнительная оценка возможностей развития вариантов привела к выбору одного варианта Fab антитела к CD47, VH E59Y/S102E, который клонировали в три каркаса, происходящих из CC-90002, для фармакокинетического тестирования на яванских макаках: TPP-1367, TPP-1360 и TPP-1361.

**Пример 2: Резюме результатов связывания SPR для биспецифических соединений, описанных в данном документе**

[156] Эксперименты на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR) использовали для измерения аффинности TPP-1360 и TPP-1362 к CD47. Эти два антитела тестировали в отношении связывания с CD47 человека и CD47 яванского макака, и было обнаружено, что они не связываются с CD47 мыши. Было определено, что TPP-1360 имеет аффинность к ECD CD47 человека, составляющую Kd 1,7 мкМ, что отражает приблизительно ~ 350X снижение аффинности по сравнению с исходным связывающим антителом к CD47 веществом. Было обнаружено, что аффинность TPP-1360 к CD47 ECD яванского макака составляет Kd 4,51 мкМ. Было определено, что TPP-1362 имеет аффинность к ECD CD47 человека, составляющую Kd 0,796 мкМ, что отражает приблизительно ~ 150X снижение аффинности по сравнению с исходным связывающим антителом к CD47 веществом. Было обнаружено, что аффинность TPP-1362 к CD47 ECD

яванского макака составляет  $K_d$  2,06 мкМ. В конечном итоге, в дополнение к измеренным аффинностям, сэндвич-анализ SPR продемонстрировал, что оба соединения связывают CD47 и CD20 одновременно.

**Пример 3: Доза-ответ для связывания и блокирования SIRP $\alpha$  иллюстративными биспецифическими соединениями**

[157] Строили кривые доза-ответ для блокирования TPP-1360 и TPP-1362 связывания SIRP $\alpha$  человека с различными линиями опухолевых клеток неходжкинской лимфомы, экспрессирующими CD20. Клеточные линии инкубировали с возрастающими концентрациями любого из биспецифических соединений, затем добавляли SIRP $\alpha$  человека в насыщающей концентрации. В дополнение к биспецифическому соединению, в качестве эталонного соединения включали ритуксимаб и исходное связывающее антитело к CD47 вещество (TPP-23, который представляет собой 408\_437 с IgG1). Клетки промывали, затем инкубировали со вторичным антителом для измерения количества SIRP $\alpha$ , связанного с опухолевыми клетками. Для линии клеток OCI-Ly3 (линия клеток DLBCL) было обнаружено, что TPP-1360 имеет  $EC_{50}$ =1,30 нМ, а TPP-1362 имеет  $EC_{50}$ =0,70 нМ. Для линии клеток Raji (линия клеток лимфомы Беркитта В-лимфоцитов) было обнаружено, что TPP-1360 имеет  $EC_{50}$ =1,64 нМ, а TPP-1362 имеет  $EC_{50}$ =1,10 нМ. Было обнаружено, что исходное антитело к CD47, TPP-23, имеет  $IC_{50}$  0,11 нМ при блокировании связывания SIRP $\alpha$  человека с клетками OCI-Ly3, как изображено на Фиг. 21. Ритуксимаб не оказывал влияния на связывание SIRP $\alpha$ .

**Пример 4: Доза-ответ для фагоцитоза**

[158] Строили кривые доза-ответ для активации фагоцитоза TPP-1360 и TPP-1362 по отношению к различным линиям опухолевых клеток неходжкинской лимфомы, экспрессирующим CD20. Моноциты человека дифференцировали в макрофаги, которые затем добавляли к линиям опухолевых клеток, которые инкубировали с возрастающими концентрациями любого из биспецифических соединений. В дополнение к биспецифическим соединениям, в качестве эталонного соединения включали ритуксимаб и исходное связывающее антитело к CD47 вещество (TPP-23). Флуоресцентное маркирование макрофагов и опухолевых клеток использовали для измерения количества фагоцитарных событий с использованием способа количественной оценки на основе изображений. Для линии клеток OCI-Ly3 обнаружили, что TPP-1360 имеет  $IC_{50}$ =1,4 нМ, а TPP-1362 имеет  $IC_{50}$ =0,43 нМ. Для линии клеток Raji обнаружили, что TPP-1360 имеет  $IC_{50}$ =1,8 нМ, а TPP-1362 имеет  $IC_{50}$ =0,37 нМ.

**Пример 5: Исследования связывания с RBC человека и яванского макака и гемагглютинация**

[159] Связывание определенных иллюстративных биспецифических соединений с RBC человека и яванского макака определяли для оценки их потенциала связывания с нецелевыми клетками. RBC выделяли из цельной крови и инкубировали с возрастающими концентрациями иллюстративных биспецифических соединений. Связывание выражали в виде процента от количества связывания, наблюдаемого при 2 мкг/мл исходного

связывающего антитела к CD47 вещества (TPP-23). При 200 мкг/мл TPP-1360 и TPP-1361 связываются с <1% от того, что наблюдается для связывания исходного антитела к CD47 с RBC человека. Аналогичным образом, при 200 мкг/мл TPP-1360 связывается с <1% от того, что наблюдается для связывания исходного антитела к CD47 с RBC яванского макака. Более высокую степень связывания наблюдали для связывания TPP-1362 с RBC яванского макака при 200 мкг/мл, что продемонстрировало связывание 2-3% исходного связывающего антитела к CD47 вещества. В конечном итоге, исходные ведущие связывающие антитела к CD47 вещества для обоих соединений не продемонстрировали гемагглютинации RBC человека при 200 мкг/мл. Аналогично как TPP-1360, так и TPP-1361 не продемонстрировали гемагглютинации при 200 мкг/мл. BRIC6, известное гемагглютинирующее антитело, использовали в качестве положительного контроля.

#### **Пример 6: Исследования связывания с РВМС человека и цельной кровью**

[160] Оценивали связывание биспецифических соединений, описанных в данном документе, с мононуклеарными клетками периферической крови человека (РВМС). По сравнению с исходным связывающим антителом к CD47 веществом TPP-23 и ритуксимабом, биспецифический TPP-1360 продемонстрировал меньшее связывание со всеми типами клеток, за исключением В-клеток, которые демонстрировали значительное связывание за счет присутствия Fab-фрагмента антитела к CD20.

#### **Пример 7: РК ведущего соединения первого раунда у яванского макака**

[161] РК Эксперимент у яванского макака проводили с примерами биспецифических соединений, описанных в данном документе. Яванским макакам дважды вводили дозу по 20 мг/кг в день 1 и день 15. Наблюдали деплецию В-клеток. На основании этих исследований TPP-1360 и TPP-1362 выбирали для дальнейшего изучения в исследовании исследовательской токсичности (E-tox) на яванских макаках, как описано в Примере 8.

#### **Пример 8: Ведущее соединение второго раунда для изучения E-tox у яванского макака**

[162] Эксперимент у яванского макака по изучению E-tox проводили с использованием TPP-1360 и TPP-1362. Для TPP-1360 яванским макакам вводили дозу 100, 20 и 10 мг/кг один раз в неделю в течение двух недель, после чего следовал 2-недельный период без введения доз. Во второй группе TPP-1360 тестировали в дозе 10 мг/кг дважды в неделю в течение двух недель, после чего также следовал двухнедельный период без введения доз. Для TPP-1362 яванским макакам вводили дозу 60, 20 и 10 мг/кг один раз в неделю в течение двух недель, после чего следовал 2-недельный период без введения доз. Во второй группе TPP-1362 тестировали в дозе 10 мг/кг дважды в неделю в течение двух недель, после чего также следовал двухнедельный период без введения доз, дважды по 20 мг/кг в день 1 и день 15. Эти исследования продемонстрировали, что TPP-1360 хорошо переносится, демонстрирует значительную деплецию В-клеток и обеспечивает дозозависимое воздействие, подтверждая предупреждение стока, таким образом, оказывая избирательное действие на целевые клетки.

### **Пример 9: Фармакология in vitro**

#### **А. Связывание с цельной кровью человека**

[163] Для оценки специфичности TPP-1360, его профиль связывания сначала оценивали в цельной крови с помощью проточной цитометрии. У двух доноров 200 нМ TPP-1360 существенно сдвигал сигнал связывания с В-клетками и довольно слабо с Т-клетками, моноцитами и НК-клетками, при этом имело место минимальное связывание или отсутствие связывания с тромбоцитами или эритроцитами, тем самым демонстрируя избирательное связывание с В-клетками в цельной крови человека. См. Фиг. 7.

[164] На Фиг.7 изображено, что биспецифический TPP-1360, например, связывается в первую очередь с В-клетками, с очень небольшой степенью связывания с другими перечисленными типами клеток, возможно, из-за более высоких уровней CD47, чем те, которые обнаруживаются в клетках крови, или из-за вклада Fc, который может взаимодействовать с Fc-рецепторами, которые экспрессируются на НК-клетках и моноцитах. В отличие от этого, TPP-23, высокоаффинное моноспецифическое антитело к CD47, связывается со всеми этими типами клеток в связи с универсальной экспрессией CD47 и высокой аффинностью к CD47, обнаруженной у TPP-23.

[165] Общий профиль связывания TPP-1360 в цельной крови человека аналогичен ритуксимабу. В отличие от этого, исходное mAb к CD47, TPP-23, используемое в качестве контроля для экспрессии CD47, в значительной степени связывается со всеми популяциями клеток в крови человека.

#### **В. Связывание с опухолевыми клетками**

[166] Кроме того, например, способность TPP-1360 связывать RBC широко оценивалась в очищенных RBC человека и при кокультивировании RBC человека с опухолевыми клетками. Как проиллюстрировано на Фиг. 8, TPP-1360 селективно связывается с CD47<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> клетками Raji, но не CD47<sup>+</sup>/CD20<sup>-</sup> RBC человека. Более того, в кокультуре клеток Raji и RBC человека биспецифическое соединение иллюстративного соединения, TPP-1360, демонстрирует дозозависимое связывание с CD47<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> клетками Raji, но не связывается с эритроцитами человека даже в концентрации до 1 мг/мл. См. Фиг. 9. В отличие от этого, биспецифическое соединение на основе исходного CD47/CD20, TPP-2, в значительной степени связывается как с клетками Raji, так и с RBC человека. Кроме того, TPP-1360 не демонстрирует связывания с очищенными RBC яванских макаков, полученных от нескольких доноров.

#### **С. Конкуренция SIRPα**

[167] Продемонстрировав его избирательное связывание с CD20<sup>+</sup>/CD47<sup>+</sup> клетками, проводили оценку способности TPP-1360 противодействовать взаимодействию SIRPα человека с CD47 на клеточной поверхности с использованием конкурентного анализа in vitro. TPP-1360 эффективно блокировал связывание рекомбинантного SIRPα-Fc человека с CD47 человека, экспрессируемым на поверхности CD20<sup>+</sup>/CD47<sup>+</sup> клеточных линий лимфомы OCI-Ly3 и Raji, со средними значениями EC50 1,30 и 1,64 нМ соответственно. См. Фиг. 10 и Фиг. 11. На Фиг. 10 проиллюстрирован тот факт, что TPP-1360, например,

значительно и полностью блокировало связывание рекомбинантного SIRP $\alpha$ -Fc человека с CD47 человека, экспрессируемым на поверхности CD20<sup>+</sup>/CD47<sup>+</sup> клеточной линии лимфомы OCI-Ly3. На Фиг. 11 проиллюстрирован тот факт, что TPP-1360, например, значительно и полностью блокировало связывание рекомбинантного SIRP $\alpha$ -Fc человека с CD47 человека, экспрессируемым на поверхности CD20<sup>+</sup>/CD47<sup>+</sup> клеточной линии лимфомы Raji. В отличие от этого, ни ритуксимаб, ни контрольное биспецифическое антитело TPP-1480 (антитело к CD20/лизоциму куриных яиц) не могли конкурировать со связыванием SIRP $\alpha$ -Fc человека с теми же клеточными линиями. Данные, представленные в данном документе, также демонстрируют, что способность TPP-1360 блокировать взаимодействие SIRP $\alpha$ -CD47 человека ниже, чем TPP-23, что согласуется с аттенуированной аффинностью TPP-1360 к CD47 человека.

**Пример 10: Функциональные активности: Фагоцитоз макрофагами человека**

[168] Этот пример демонстрирует способность TPP-1360 запускать фагоцитоз опухоли, как определено *in vitro* автоматическим подсчетом «съеденных» CD20<sup>+</sup>CD47<sup>+</sup> опухолевых клеток внутри меченых макрофагов.

[169] Экспрессию CD20 и CD47 сначала проверяли в каждой линии опухолевых целевых клеток (OCI-Ly3, Raji, REC-1 и RIVA) путем количественной оценки связывающей способности антител (ABC) с использованием проточного цитометрического анализа (Denny TN et al., Cytometry. 1996 Dec;26(4):265-74). Все четыре клеточные линии экспрессируют высокие уровни CD47 и CD20. Таблица 1.

Таблица 1: Экспрессия антигенов CD47 и CD20 на поверхности клеток лимфомы

Клеточная линия	ABC CD20	ABC CD47
OCI-Ly3	154 000	2470 00
REC-1	510 036	453 415
RIVA	722 000	443 000
Raji	522 596	213 927

ABC=антителосвязывающая способность.

[170] Затем титрованные антитела добавляли к предварительно дифференцированным макрофагам с последующим кокультивированием с опухолевыми клетками, мечеными карбоксифлуоресцеина сукцинимидиловым эфиром (CFSE), опсонизированными TPP-1360. Активность фагоцитоза количественно определяли по количеству меченых опухолевых клеток в меченых макрофагах. Интенсивность зеленого цвета (CFSE) измеряли в каждом из макрофагов, меченных CD14 аллофикоцианином (APC), и использовали пороговые ворота для идентификации CFSE-положительных макрофагов. В экспериментах наблюдали пороговое значение примерно 1000 MFI (средняя интенсивность флуоресценции) с отклонением не более нескольких сотен MFI. Для каждого образца рассчитанный процент фагоцитоза определяли как: [(Количество CFSE-положительных макрофагов)/(общее количество макрофагов)] x 100. По крайней мере, у двух доноров обработка TPP-1360 индуцировала макрофагально-опосредованный

фагоцитоз четырех линий CD20<sup>+</sup> злокачественных В-клеток. Типичные данные от одного донора изображены на Фиг. 12 (клетки Raji), Фиг. 13 (клетки OCI-Ly3), Фиг. 14 (клетки REC-1) и Фиг. 15 (клетки RIVA). Рассчитывали площадь под кривой, после чего парный t-критерий для определения статистической значимости TPP-1360 по сравнению с ритуксимабом. См. Фиг. 16. Данные демонстрируют, что обработка TPP-1360 вызвала значительно более эффективный фагоцитоз, чем ритуксимаб, в клетках Raji и OCI-Ly3, вероятно, в связи с сопутствующей блокадой взаимодействия SIRP $\alpha$ -CD47 и вовлечения активирующих рецепторов, таких как Fc $\gamma$ R, посредством TPP-1360.

#### **Пример 11: Фармакокинетика**

[171] Для определения фармакокинетического (PK) профиля биспецифических соединений (соединения антител, TPP-1360, TPP-1361, TPP-1362 и TPP-1367, описанные в данном документе), исследования, не связанные с GLP, проводили на мышах и яванских макаках. Исследование фармакокинетики на мышах с однократной дозой выполняли с использованием наивных самок мышей NOD/SCID с введением 10 мг/кг антитела путем внутрибрюшинной (IP) инъекции. Редкий отбор образцов для PK анализа (n=4 на временную точку) проводили в течение 72 часов, и у всех животных наблюдали определяемые концентрации соединений антител на протяжении всего исследования. Расчетный период полужизни составил 3,4 дня, но его можно недооценить, учитывая продолжительность отбора проб. Для оценки PK-профилей у яванских макаков проводили исследовательское токсикологическое исследование с повторной дозой, и трем наивным самцам обезьян вводили 20 мг/кг соединений антител посредством внутривенной болюсной инъекции в день 1 и день 15. После повторного введения доз антител достигали системного воздействия, и соединения антител обнаруживали в сыворотке крови 2 из 3 обезьян на протяжении всего исследования (336 часов после введения дозы в день 15). Образцы также собирали в рамках исследования повторных доз для гематологических оценок и иммунофенотипирования. Наблюдаемая деплеция В-лимфоцитов демонстрирует функциональность лекарственного средства *in vivo*. В целом, воздействие различных соединений антител поддерживали на протяжении всего исследования как в исследованиях с однократной дозой на мышах, так и с повторными дозами на обезьянах с аналогичным периодом полужизни в диапазоне от 3 до 3,5 дней, о которых сообщалось между двумя исследованиями.

#### **Пример 12: Профиль безопасности**

[172] Эта серия примеров тщательно оцененных соединений демонстрирует приемлемый токсикологический профиль, например, хорошо переносится до 100 мг/кг 1 р./нед., наивысшей испытанной дозы. Токсикокинетику оценивали в рамках 28-дневного исследовательского токсикологического исследования на яванских макаках. TPP-1360 вводили либо 2 р./нед., 1 р./нед. посредством внутривенной инъекции яванским макакам (4/группа) при уровнях доз 10 мг/кг (2 р./нед.) в дни 1, 4, 8, 11 и 15 или по 20 и 100 мг/кг (1 р./нед.) в дни 1, 8 и 15. Концентрации в сыворотке крови измеряли с помощью сэндвич-ELISA с использованием антитела к ритуксимабу для захвата и козьего антитела к

человеческому Fc IgG для обнаружения. После нескольких IV доз по 10, 20 или 100 мг/кг системное воздействие TPP-1360 достигалось при всех уровнях доз и поддерживалось всеми животными на протяжении всего исследования. TPP-1360 проявлял линейную ТК с примерно пропорциональным дозе увеличением  $C_{max}$  и  $AUC_{0-168}$  в группах с дозой 20 и 100 мг/кг. После первой дозы клиренс был аналогичным в диапазоне доз 10-100 мг/кг, что предполагает целевое насыщение при дозе 10 мг/кг. Значения  $R^{AUC}$  указывают на некоторое накопление TPP-1360 при дозе 5 и дозе 3 в группах с дозой 10 (2 р./нед.) и 100 (1 р./нед.) мг/кг соответственно. Средний рассчитанный период полураспада варьировал от 2 до 4 дней в зависимости от уровня дозы и режима дозирования. Антитела к лекарственному средству обнаружили у 5/8 животных, испытанных в день 15 день до введения дозы, и у 5/6 животных, испытанных в день 29 исследования. Антитела к лекарственным средствам действительно влияли на воздействие TPP-1360, о чем свидетельствует наблюдаемое снижение воздействия на ADA-положительных животных. TPP-1360 хорошо переносился до 100 мг/кг 1 раз в сутки, что составляло самую высокую испытанную дозу. Снижение В-клеток в периферической крови и во множественных лимфоидных тканях наблюдали при 10 мг/кг 2 р./нед. и  $\geq 20$  мг/кг 1 р./нед., демонстрируя высокую фармакодинамическую активность. Дозировка 10 мг/кг 2 р./нед. не давали дополнительного преимущества по сравнению с дозой 20 мг/кг 1 р./нед. Помимо воздействия на В-клетки, TPP-1360 также уменьшал количество Т-клеток и НК-клеток при всех уровнях доз, нейтрофилов при  $\geq 20$  мг/кг 1 р./нед. и эритроцитов при 100 мг/кг 1 р./нед. Однако снижения количества тромбоцитов, связанного с исследуемым препаратом, не наблюдалось. Считается, что снижение Т-клеток, НК-клеток, нейтрофилов и эритроцитов опосредуется плечом антитела к CD47 TPP-1360, поскольку эти клетки не экспрессируют CD20.

### **Пример 13: Иммуногенность**

[173] Программное обеспечение Interactive Screening and Protein Reengineering Interface (ISPRI), разработанное EpiVax, представляет собой вычислительный метод *in silico*, используемый для оценки потенциальной иммуногенности антител у человека, и, как известно, является клинически хорошо зарекомендовавшим себя инструментом анализа Т-клеток (Фиг. 18). Аминокислотные последовательности VH и VL TPP-1360 анализировали в отношении предполагаемых Т-эффекторных и Т-регуляторных горячих точек, и было обнаружено, что они имеют низкий риск иммуногенности.

### **Пример 14: Модель ксенотрансплантата Raji**

[174] Биспецифические соединения CD47xCD20, описанные в данном документе, демонстрируют более высокую эффективность, чем ритуксимаб *in vivo* в модели Raji NOD-SCID. Целью этого исследования было определение противоопухолевой активности в виде монотерапии TPP1360 или TPP-1362 в модели ксенотрансплантата Raji, экспрессирующей более низкие уровни CD20 и более высокие уровни CD47. Самкам мышей NOD-SCID инокулировали клетки Raji в правый бок. Введение доз начинали, когда размер опухоли составлял приблизительно 270 мм<sup>3</sup>. TPP-1360 и TPP-1362

тестировали при дозах 10 и 30 мг/кг с введение дозы один раз в неделю (1 р./нед.) в течение 2 недель. Ритуксимаб, бивалентный CD20, использовали в качестве компаратора с той же парадигмой дозирования. Окончательное уменьшение объема опухоли определяли в день 25 во время прекращения исследования, когда средние объемы опухоли в группе изотипического контроля (антитело к RSV на основе IgG1) достигали приблизительно 2000 мм<sup>3</sup>. Значимая ( $p < 0,0001$ ) противоопухолевая активность TPP-1360 с уменьшением объема опухоли на 52% наблюдалась как при 10, так и при 30 мг/кг 1 р./нед., а также значимую противоопухолевую активность TPP-1362 с уменьшением опухоли на 62% наблюдали при 10 мг/кг 1 р./нед. или на 64% при 30 мг/кг 1 р./нед. (Фиг. 19-20). При той же схеме дозирования ритуксимаб продемонстрировал TVR 33% и 38% при 30 и 10 мг/кг соответственно. Противоопухолевая активность TPP-1360 при 30 мг/кг 1 р./нед. была значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем ритуксимаб при соответствующем уровне дозы, что позволяет предположить вклад плеча антитела к CD47 в противоопухолевую активность TPP-1360. Противоопухолевая активность TPP-1362 при 30 мг/кг 1 р./нед. также была значимо ( $p < 0,0001$ ) выше, чем ритуксимаб при соответствующем уровне дозы, что позволяет предположить вклад плеча антитела к CD47 в противоопухолевую активность TPP-1362. У животных, получавших изотипический контроль, TPP-1360, TPP-1362 или ритуксимаб, значительной потери массы тела не наблюдали.

**Перечень последовательностей**

SEQ ID NO:	Описание	Аминокислотная последовательность
1	CG_64_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYAEFPYTFGGGTKVEIK
2	CG_64_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGYIDPEQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
3	CG_65_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYQEFYTFGGGTKVEIK
4	CG_65_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGYIDPTQGDTHYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
5	CG_66_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF

		ATYYCLQYEEFPYTFGGGTKVEIK
6	CG_66_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGYIDPSQGDTVYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
7	CG_67_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHDYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANILVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
8	CG_67_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIYPDQGVTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
9	CG_68_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHDYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANLLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
10	CG_68_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIEPDQGATEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
11	CG_69_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHDYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
12	CG_69_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIHPDQGITEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
13	CG_70_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANALVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
14	CG_70_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDQGVTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
15	CG_71_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHEYLSWFQQKPG

		KVPKHLIYRANILVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
16	CG_71_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIEPDQGITEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
17	CG_72_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANLLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
18	CG_72_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDQGITEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
19	CG_73_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
20	CG_73_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIIPDQGMTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
21	CG_74_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANVLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
22	CG_74_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIMPDQGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVT VSS
23	CG_75_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
24	CG_75_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIMPDQGITEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS

25	CG_76_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIHIYLSWFQQKPGK VPKHLYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
26	CG_76_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIMPDQGMTEYAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGLVTV VSS
27	CG_77_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIHIYLSWFQQKPGK VPKHLYRANTLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAT TYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
28	CG_77_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIYIPDQGMTEYAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGLVTV VSS
29	CG_78_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIHL YLSWFQQKPG KVPKHLYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
30	CG_78_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIQPDQGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGLVTV VSS
31	CG_79_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIHL YLSWFQQKPG KVPKHLYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
32	CG_79_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIEPDQGYTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGLVTV VSS
33	CG_80_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIHNYLSWFQQKPG KVPKHLYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
34	CG_80_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDQGYTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGLVTV

		SS
35	CG_81_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHNYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANVLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
36	CG_81_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIFPDQGMTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
37	CG_82_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHQYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
38	CG_82_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIYDPDQGITEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
39	CG_83_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHQYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
40	CG_83_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIFPDQGGQTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
41	CG_84_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
42	CG_84_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIYDPDQGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
43	CG_85_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
44	CG_85_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIHPDQGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA

		YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
45	CG_86_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHVYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
46	CG_86_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIHDPDQGVTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
47	CG_87_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
48	CG_87_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIYDPDQGATEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
49	CG_88_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHVYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
50	CG_88_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIYDPDQGATEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
51	CG_89_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
52	CG_89_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWISPDQGSTTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
53	CG_90_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
54	CG_90_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIMPDPQGYTEYAQKFQGRVTITRDRSTST

		AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVT VSS
55	CG_91_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHLYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
56	CG_91_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGW IIPDQGYTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVTV SS
57	CG_92_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHVYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
58	CG_92_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGW IE PDQGMTEYAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVT VSS
59	CG_93_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHHYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
60	CG_93_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGW IAPDQGVTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVTV SS
61	CG_94_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHVYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
62	CG_94_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGW IVPDQGMTEYAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVT VSS
63	CG_95_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
64	CG_95_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ

		APGKGLEWMGWIA PDQ GITEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
65	CG_96_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHIYLSWFQQKPGK VPKHLYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAT YYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
66	CG_96_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIMP DQ GATEYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVT VSS
67	CG_97_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHY YLSWFQQKPG KVPKHLYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
68	CG_97_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIVPDQ GITEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
69	CG_98_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHHYLSWFQQKPG KVPKHLYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
70	CG_98_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIYPDQ GITEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
71	CG_99_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHY YLSWFQQKPG KVPKHLYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
72	CG_99_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIYPDQGVTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
73	CG_100_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHIYLSWFQQKPGK VPKHLYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK

74	CG_100_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIEPDQGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
75	CG_101_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHYLLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
76	CG_101_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
77	CG_102_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHVYLLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
78	CG_102_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIYDPDQGSTTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
79	CG_103_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHIYLLSWFQQKPGK VPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
80	CG_103_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGATEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
81	CG_104_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHLYLLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
82	CG_104_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIQPDQGVTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
83	CG_105_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHLYLLSWFQQKPG KVPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF

		ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
84	CG_105_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGW IIPDQGETEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
85	CG_106_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHDYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
86	CG_106_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGW IIPDQGTTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
87	CG_107_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
88	CG_107_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGW IIPDQGYTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
89	CG_108_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
90	CG_108_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGW IDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGDSSYPM DYWGQGLTV TVSS
91	CG_109_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
92	CG_109_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGW IDPDQGDQYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGYSSYPM DYWGQGLTV TVSS
93	CG_110_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK

94	CG_110_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGD TLYAQKFQGRVTITRDRST STA Y MELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGT LVT VSS
95	CG_111_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGG TKVEIK
96	CG_111_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGD TVYAQKFQGRVTITRDRST ST A Y MELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGT LVT TVSS
97	CG_112_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGG TKVEIK
98	CG_112_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPQQGD TEYAQKFQGRVTITRDRST STA Y MELRSLRAEDTAVYYCNAAYGVSSYPMDYWGQGT LVT VSS
99	CG_113_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGG TKVEIK
100	CG_113_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDQGD TEYAQKFQGRVTITRDRST STA Y MELRSLRAEDTAVYYCNAAYGYSSYPMDYWGQGT LVT VSS
101	CG_114_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGG TKVEIK
102	CG_114_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGA TYA QKFQGRVTITRDRST ST A Y MELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDYWGQGT LVT VSS
103	CG_115_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGG TKVEIK
104	CG_115_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ

		APGKGLEWMGWIDPDTGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
105	CG_116_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPKGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
106	CG_116_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGDTSYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGYSSYPM DYWGQGLTVTVSS
107	CG_117_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPKGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
108	CG_117_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGD TAYA QKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGLSSYPM DYWGQGLTVTVSS
109	CG_118_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPKGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
110	CG_118_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDVGSTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
111	CG_119_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPKGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
112	CG_119_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGATSYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
113	CG_120_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPKGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK

114	CG_120_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDSGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVT SS
115	CG_121_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
116	CG_121_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDLGDTSYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVT SS
117	CG_122_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
118	CG_122_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYDSSSYPM DYWGQGLTVT SS
119	CG_123_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
120	CG_123_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDVGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGVSSYPM DYWGQGLVT VSS
121	CG_124_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
122	CG_124_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGTYYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVT SS
123	CG_125_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF

		ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
124	CG_125_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGD TLYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGDSSYPMDYWGQGLVT VSS
125	CG_126_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
126	CG_126_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDLGDTYYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSYPMDYWGQGLVT VSS
127	CG_127_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
128	CG_127_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKVYYLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEY AQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGYSSYPMDYWGQGLVT VSS
129	CG_128_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
130	CG_128_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGHTEY AQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYYSSYPMDYWGQGLVT VSS
131	CG_129_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
132	CG_129_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGD TYYAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGYSSYPMDYWGQGLV TVSS
133	CG_130_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG

		KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
134	CG_130_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPLVGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
135	CG_131_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
136	CG_131_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYVLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDLGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
137	CG_132_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
138	CG_132_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDEGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
139	CG_133_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
140	CG_133_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGKSSYPM DYWGQGLTV TVSS
141	CG_134_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
142	CG_134_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDQGDSEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
143	CG_135_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF

		ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
144	CG_135_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIQPDQGD TAYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVTV VSS
145	CG_136_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
146	CG_136_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDVGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVTV SS
147	CG_137_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
148	CG_137_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKEYLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDTGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVTV SS
149	CG_138_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
150	CG_138_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWILPDGGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLVTV SS
151	CG_139_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
152	CG_139_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGD TYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPM DYWGQGLV TVSS
153	CG_140_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK

154	CG_140_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGVSSYPMDYWGQGLV TVSS
155	CG_141_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
156	CG_141_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYYSSYPMDYWGQGLV VSS
157	CG_142_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDQFPYTFGGGTKVEIK
158	CG_142_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSYPMDYWGQGLVTV SS
159	CG_143_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIQRYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
160	CG_143_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSYPMDYWGQGLVTV SS
161	CG_144_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISRYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
162	CG_144_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSYPMDYWGQGLVTV SS
163	CG_145_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDHFPYTFGGGTKVEIK
164	CG_145_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA

		YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
165	CG_146_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYYEFPYTFGGGKVEIK
166	CG_146_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
167	CG_147_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIARYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDVPYTFGGGKVEIK
168	CG_147_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
169	CG_148_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDLFPYTFGGGKVEIK
170	CG_148_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
171	CG_149_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYQEFYTFGGGKVEIK
172	CG_149_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
173	CG_150_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYYLWSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFYTFGGGKVEIK
174	CG_150_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV

		SS
175	CG_151_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYVEFPYTFGGGTKVEIK
176	CG_151_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
177	CG_152_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYHEFPYTFGGGTKVEIK
178	CG_152_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
179	CG_153_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIERYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
180	CG_153_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
181	CG_154_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDKFPYTFGGGTKVEIK
182	CG_154_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
183	CG_155_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIYTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
184	CG_155_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS

185	CG_156_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDILRYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
186	CG_156_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
187	CG_157_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDITRYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
188	CG_157_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
189	CG_158_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIDRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDLFPYTFGGGKVEIK
190	CG_158_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
191	CG_159_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIHVYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYYEFPYTFGGGKVEIK
192	CG_159_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
193	CG_160_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYAEFPYTFGGGKVEIK
194	CG_160_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
195	CG_161_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDILTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
196	CG_161_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA

		YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
197	CG_162_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIARYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
198	CG_162_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
199	CG_163_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIVTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
200	CG_163_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
201	CG_164_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDILEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
202	CG_164_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
203	CG_165_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYYEFPYTFGGGKVEIK
204	CG_165_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
205	CG_166_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYYANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDVFPYTFGGGKVEIK
206	CG_166_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
207	CG_167_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDILVYLSWFQQKPG

		KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPPYTFGGGKVEIK
208	CG_167_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
209	CG_168_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYAEFPYTFGGGKVEIK
210	CG_168_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
211	CG_169_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYQEFPPYTFGGGKVEIK
212	CG_169_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
213	CG_170_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYEEFPYTFGGGKVEIK
214	CG_170_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
215	CG_171_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHDYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANILVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPPYTFGGGKVEIK
216	CG_171_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
217	CG_172_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHDYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANLLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPPYTFGGGKVEIK
218	CG_172_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV

		SS
219	CG_173_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHDYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
220	CG_173_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
221	CG_174_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANALVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
222	CG_174_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
223	CG_175_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANILVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
224	CG_175_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
225	CG_176_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANLLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
226	CG_176_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
227	CG_177_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
228	CG_177_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA

		YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
229	CG_178_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHEYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANVLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
230	CG_178_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
231	CG_179_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHIYLSWFQQKPGK VPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
232	CG_179_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
233	CG_180_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHIYLSWFQQKPGK VPKHLIYRANTLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAT YYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
234	CG_180_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
235	CG_181_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHLYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
236	CG_181_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
237	CG_182_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHLYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
238	CG_182_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ

		APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
239	CG_183_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHNYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
240	CG_183_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
241	CG_184_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHNYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANVLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
242	CG_184_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
243	CG_185_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHQYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
244	CG_185_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
245	CG_186_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHVYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
246	CG_186_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTVSS
247	CG_187_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHTYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK

248	CG_187_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
249	CG_188_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHEYL SWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
250	CG_188_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
251	CG_189_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHLYL SWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
252	CG_189_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
253	CG_190_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHVYL SWFQQKPG KVPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
254	CG_190_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
255	CG_191_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHHYL SWFQQKPG KVPKHLIYRANYLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
256	CG_191_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
257	CG_192_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHIYL SWFQQKPGK VPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAT

		YYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
258	CG_192_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
259	CG_193_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHYLLSWFQQKPG KVPKHLIYRANELVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
260	CG_193_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
261	CG_194_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHYLLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
262	CG_194_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
263	CG_195_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHYLLSWFQQKPGK VPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
264	CG_195_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
265	CG_196_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHYLLSWFQQKPG KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
266	CG_196_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
267	CG_197_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHYLLSWFQQKPG

		KVPKHLIYRANDLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
268	CG_197_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
269	CG_198_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHIYLSWFQQKPGK VPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
270	CG_198_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
271	CG_199_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHTYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANQLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
272	CG_199_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
273	CG_200_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
274	CG_200_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDDYWGQGLTVTV SS
275	CG_201_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
276	CG_201_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDYTYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDDYWGQGLTV TVSS
277	CG_202_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA

		TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
278	CG_202_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGLV TVSS
279	CG_203_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
280	CG_203_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGLV TVSS
281	CG_204_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
282	CG_204_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGDSSYPMDYWGQGLV TVSS
283	CG_205_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
284	CG_205_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGDSSYPMDYWGQGLV TVSS
285	CG_206_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
286	CG_206_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ APGQGLEWMGYIDPSQGDVYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSYPMDYWGQGLVTV SS
287	CG_207_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITICQASQDIHEYLSWFQQDPG TVPQHLYRESLRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK

288	CG_207_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
289	CG_208_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
290	CG_208_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGD TAYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGLSSYPMDYWGQGLTV TVSS
291	CG_209_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
292	CG_209_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGATYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVT VSS
293	CG_210_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
294	CG_210_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDVGS TEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
295	CG_211_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
296	CG_211_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
297	CG_212_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA

		TYYCLQYEEFPYTFGGGTKVEIK
298	CG_212_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGLTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
299	CG_213_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVP SRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFA TYYCLQYEEFPYTFGGGTKVEIK
300	CG_213_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
301	CG_214_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLYRESRFVDGVP SRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFA TYYCLQYAEFPYTFGGGTKVEIK
302	CG_214_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGLTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
303	CG_215_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVP SRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFA TYYCLQYAEFPYTFGGGTKVEIK
304	CG_215_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
305	CG_216_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDF ATYYCLQYAEFPYTFGGGTKVEIK
306	CG_216_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS
307	CG_217_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLYRESRFVDGVP SRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFA TYYCLQYDEFYTFGGGTKVEIK
308	CG_217_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY LHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDEGLTEYA QKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS

309	CG_218_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
310	CG_218_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDEGLTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELASLTAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTV SS
311	CG_219_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
312	CG_219_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGD TY YAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGDSSYPM DYWGQGLTV TVSS
313	CG_220_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
314	CG_220_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGD TV YAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGESSYPM DYWGQGLTV TVSS
315	CG_221_VL	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
316	CG_221_VH	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGD TY YAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGDSSYPM DYWGQGLTV TVSS
317	VL антитела к CD47 TPP- 1361	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
318	VH антитела к CD47 TPP- 1361	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYLLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGD TY YAQKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGESSYPM DYWGQGLTV TVSS
319	VL антитела к	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIHRYLSWFQQKPG

	CD47 TPP-1360	KVPKHLIYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
320	VH антитела к CD47 TPP-1360	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGDITYYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGLVTVSS
321	VL антитела к CD47 TPP-1367	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
322	VH антитела к CD47 TPP-1367	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQAPGKGLEWMGWIDPDQGDITYYAQKFQGRVTITRDRSTSTAYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGLVTVSS
323	VL антитела к CD20	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSVSYIHWFFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVVRFSGSGSGTSSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK
324	VH антитела к CD20	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA
325	VL 90002	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIK
326	VH 90002	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQAPGQALEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPMYWGQGTITVTVSS
327	Полноразмерная LC 90002/IgG1	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQQKPGKVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPTYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
328	Полноразмер	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCASGFNIKDYHLHWVRQ

	ная 90002/IgG1	HC	APGQALEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQDRVTITRDRSMST AYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGT T V T VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
329	полноразмерный ритуксимаб	LC -	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHW FQQKPGSS PKPWIYATSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAAT YYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVC LLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
330	полноразмерный ритуксимаб	HC -	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVK QTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTT VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
331	полноразмерного антитела к CD20	LC	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHW FQQKPGSS PKPWIYATSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAAT YYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSV AIFPPSDERLK SGTASVVCV LNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSRLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

332	HC полноразмерного антитела к CD20	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVK QTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTT VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAWLGCEVTDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLESSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
333	LC полноразмерного антитела к CD47 TPP_1361	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIHRYLSWFQQDPG TVPQHLYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEELK SGTASVVCWLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSEESVTE QDSKDSTYSLSSSTLELSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
334	HC полноразмерного антитела к CD47 TPP-1361	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFNIKDYHLHWVRQ APGQGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELASLTAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGLTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLKSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSREEM TKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
335	LC полноразмерного антитела к CD47 TPP-1360	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRESRFVDGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEELK SGTASVVCWLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSEESVTE QDSKDSTYSLSSSTLELSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

		KSFNRGEC
336	HC полноразмерного антитела к CD47 TPP-1360	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV VSWNSGALTSGLVHTFPAVLKSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK
337	LC полноразмерного антитела к CD47 TPP-1367	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEEL KSGTASVVCWLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSEESVT EQDSKDYSLSSSTLELSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
338	HC полноразмерного антитела к CD47 TPP-1367	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDYYA QKFQGRVTITRDRSTST AYMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGESSYPMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV VSWNSGALTSGLVHTFPAVLKSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK
339	Константная область LC IgG1 к CD47	RTVAAPSVFIFPPSDEELKSGTASVVCWLNNFYPRKAKVQ WKVDNALQSGNSEESVTEQDSKDYSLSSSTLELSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
340	Константная	ELKSGTASVVCWLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSEES

	область LC IgG1 к CD47 - подчеркнутая часть SEQ ID NO: 339	VTEQDSKDSTYLSSTLE
341	Константная область HC IgG1 к CD47	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLKSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC <u>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG</u> <u>VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK</u> <u>CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSREEMTKN</u> <u>QVSLLCCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD</u> GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
342	Константная область HC IgG1 к CD47 - подчеркнутая часть SEQ ID NO: 341	KSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPSSREEMTKNQVSLLCCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYLTW
343	Константная область LC IgG1 к CD20	RTVAAPSVAIFPPSDERLKSGTASVVCVLNNFYPREAKVQ <u>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSR</u> <u>LTLSKADYE</u> KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
344	Константная область LC IgG1 к CD20 - подчеркнутая часть SEQ ID NO: 343	AIFPPSDERLKSGTASVVCVLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSR
345	Константная область HC IgG1 к CD20	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAWLGCEVTDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLESSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKN

		QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
346		WLGCEVTDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLESSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGSFALV
347	90002 CDR1 VL	KASQDIHRYLS
348	90002 CDR2 VL	RANRLVS
349	90002 CDR3 VL	LQYDEFPYT
350	90002 CDR1 VH	DYYLH
351	90002 CDR2 VH	WIDPDQGDTEYAQKFQD
352	90002 CDR3 VH	AAYGSSSYPM DY
353	Ритуксимаб CDR1 VL антитела к CD20	RASSSVSYIH
354	Ритуксимаб CDR2 VL антитела к CD20	ATSNLAS
355	Ритуксимаб CDR3 VL антитела к CD20	QQWTSNPPT

356	Ритуксимаб CDR1 VH антитела к CD20	SYNMH
357	Ритуксимаб CDR2 VH антитела к CD20	AIYPGNGDTSYNQKFKG
358	Ритуксимаб CDR3 VH антитела к CD20	STYYGGDWYFNV
359	CDR1 VL антитела к CD47 TPP- 1361	QASQDIHRYLS
360	CDR2 VL антитела к CD47 TPP- 1361	RESRFVD
361	CDR3 VL антитела к CD47 TPP- 1361	LQYDEFPYT
362	CDR1 VH антитела к CD47 TPP- 1361	DYYLH
363	CDR2 VH антитела к CD47 TPP- 1361	WIDPDQGDYYAQKFQG
364	CDR3 VH антитела к	AYGESSYPMDY

	CD47 TPP- 1361	
365	CDR1 VL антитела к CD47 TPP- 1360	RASQDIHRYLS
366	CDR2 VL антитела к CD47 TPP- 1360	RESRFVD
367	CDR3 VL антитела к CD47 TPP- 1360	LQYDEFPYT
368	CDR1 VH антитела к CD47 TPP- 1360	DYYLH
369	CDR2 VH антитела к CD47 TPP- 1360	WIDPDQGDTYYAQKFQG
370	CDR3 VH антитела к CD47 TPP- 1360	AYGESSYPMDY
371	CDR1 VL антитела к CD47 TPP- 1367	RASQDIHRYLS
372	CDR2 VL антитела к CD47 TPP- 1367	RANRLVS

373	CDR3 VL антитела к CD47 TPP- 1367	LQYDEFPYT
374	CDR1 VH антитела к CD47 TPP- 1367	DYYLH
375	CDR2 VH антитела к CD47 TPP- 1367	WIDPDQGDTYYAQKFQG
376	CDR3 VH антитела к CD47 TPP- 1367	AYGESSYPMDY
377	CDR1 VL антитела к CD47 TPP- 1362	RASQGISSWLA
378	CDR2 VL антитела к CD47 TPP- 1362	AASVLES
379	CDR3 VL антитела к CD47 TPP- 1362	QQANSFPYT
380	CDR1 VH антитела к CD47 TPP- 1362	NFVMS
381	CDR2 VH антитела к	TISGSGGSTYYADSVKG

	CD47 TPP- 1362	
382	CDR3 VH антитела к CD47 TPP- 1362	HYILRYFD
383	VL антитела к CD47 TPP- 1362	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYAASVLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK
384	VH антитела к CD47 TPP1362	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPNFVMSWVRQA PGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNMLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKH YILRYFDWLAGTLVTVSS
385	LC полноразмерн ого антитела к CD47 TPP- 1362	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPG KAPKLLIYAASVLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEELK SGTASVVCWLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSEESVTE QDSKDSTYSL SSTLELSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
386	HC полноразмерн ого антитела к CD47 TPP- 1362	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPNFVMSWVRQA PGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNMLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKH YILRYFDWLAGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLKSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSREEMTKNQVS LLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
387	VL 408_437	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLSWFQKPG KVPKHLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDF ATYYCLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
388	VH 408_437	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGFNIKDY YLHWVRQ APGKGLEWMGWIDPDQGDTEYAQKFQGRVTITRDRSTSTA YMELRSLRAEDTAVYYCNAAYGSSSYPM DYWGQGLTVTV SS

[175] Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Специалистам в данной области техники будут очевидны различные модификации и вариации рассматриваемого объекта, не выходящие за рамки объема и сущности настоящего изобретения. Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в связи с конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что заявленное изобретение не должно чрезмерно ограничиваться этими вариантами

осуществления. Фактически различные модификации для осуществления настоящего изобретения очевидны для специалистов в данной области техники и предполагается, что они находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Биспецифическое антитело, содержащее по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47; и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20; и при этом биспецифическое антитело избирательно связывается с CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках.

2. Биспецифическое антитело по п. 1, которое избирательно связывает В-клетки.

3. Биспецифическое антитело по п. 2, которое представляет собой изотип IgG1.

4. Биспецифическое антитело по п. 3, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 340.

5. Биспецифическое антитело по п. 4, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, связывающий CD47, содержит участок тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 342.

6. Биспецифическое антитело по п. 3, которое избирательно связывает злокачественные В-клетки.

7. Биспецифическое антитело по п. 5, которое избирательно связывает злокачественные В-клетки.

8. Биспецифическое антитело по п. 7, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD20, содержит участок легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 344.

9. Биспецифическое антитело по п. 8, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, связывающий CD20, содержит участок тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 346.

10. Биспецифическое антитело по п. 9, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок варибельной области легкой цепи (VL) и участок варибельной области тяжелой цепи (VH), содержащие CDR VL SEQ ID NO:347, SEQ ID NO:348 и SEQ ID NO:349; и CDR VH SEQ ID NO:350, SEQ ID NO:351 и SEQ ID NO:352 соответственно.

11. Биспецифическое антитело по п. 10, отличающееся тем, что указанная VL антитела к CD47 происходит из SEQ ID NO: 325 и демонстрирует 1-7 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 325; и при этом VH антитела к CD47 происходит из SEQ ID NO: 326 и демонстрирует 1-11 аминокислотных замен по отношению к SEQ ID NO: 326.

12. Биспецифическое антитело по п. 3, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит:

(i) участок варибельной области легкой цепи (VL), выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:1, 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:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:101, 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, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:129, SEQ ID NO:131, SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:139, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:147, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:165, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:183, SEQ ID NO:185, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:189, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:249, SEQ ID NO:251, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:261, SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:267, SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:275, SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:279, SEQ ID NO:281, SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:285, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:293, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:311, SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:315, SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:321; и

(ii) участок варибельной области тяжелой цепи (VH), выбранный из группы, состоящей из 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:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:88, SEQ ID

NO:90, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:102, 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, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:144, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:154, SEQ ID NO:156, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:164, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:174, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:180, SEQ ID NO:182, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:186, SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:192, SEQ ID NO:194, SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:200, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:204, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:246, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:254, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:270, SEQ ID NO:272, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:276, SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:280, SEQ ID NO:282, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:300, SEQ ID NO:302, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:308, SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:312, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:320 и SEQ ID NO:322.

13. Биспецифическое антитело по п. 9, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит:

(i) участок варибельной области легкой цепи (VL), выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:1, 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:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:101, 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, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:129, SEQ ID NO:131, SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:139, SEQ ID

NO:141, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:147, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:165, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:183, SEQ ID NO:185, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:189, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:249, SEQ ID NO:251, SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:261, SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:267, SEQ ID NO:269, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:275, SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:279, SEQ ID NO:281, SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:285, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:293, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:311, SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:315, SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:319 и SEQ ID NO:321; и

(ii) участок варибельной области тяжелой цепи (VH), выбранный из группы, состоящей из 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:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:102, 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, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:144, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:154, SEQ ID NO:156, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:164, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:168, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:174, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:180, SEQ ID NO:182, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:186, SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:192, SEQ ID NO:194, SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:200, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:204, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:210, SEQ ID

NO:212, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:228, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:236, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:246, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:252, SEQ ID NO:254, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:270, SEQ ID NO:272, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:276, SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:280, SEQ ID NO:282, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:300, SEQ ID NO:302, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:308, SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:312, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:318, SEQ ID NO:320 и SEQ ID NO:322.

14. Биспецифическое антитело по п. 3, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок вариабельной области легкой цепи (VL), содержащий VL CDR QASQDIHRYLS (SEQ ID NO:359), RESRFVD (SEQ ID NO:360) и LQYDEFPYT (SEQ ID NO:361); и участок вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (SEQ ID NO:362), WIDPDQGDTYYAQKFQG (SEQ ID NO:363), AYGESSYPMDY (SEQ ID NO:364).

15. Биспецифическое антитело по п. 3, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок вариабельной области легкой цепи (VL), содержащий VL CDR RASQDIHRYLS (SEQ ID NO:365), RESRFVD (SEQ ID NO:366), LQYDEFPYT (SEQ ID NO:367); и участок вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (SEQ ID NO:368), WIDPDQGDTYYAQKFQG (SEQ ID NO:369), AYGESSYPMDY (SEQ ID NO:370).

16. Биспецифическое антитело по п. 3, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок вариабельной области легкой цепи (VL), содержащий VL CDR RASQDIHRYLS (SEQ ID NO:371), RANRLVS (SEQ ID NO:372), LQYDEFPYT (SEQ ID NO:373); и участок вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (SEQ ID NO:374), WIDPDQGDTYYAQKFQG (SEQ ID NO:375), AYGESSYPMDY (SEQ ID NO:376).

17. Биспецифическое антитело по п. 9, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок вариабельной области легкой цепи (VL), содержащий VL CDR QASQDIHRYLS (SEQ ID NO:359), RESRFVD (SEQ ID NO:360) и LQYDEFPYT (SEQ ID NO:361); и участок вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (SEQ ID NO:362), WIDPDQGDTYYAQKFQG (SEQ ID NO:363), AYGESSYPMDY (SEQ ID NO:364).

18. Биспецифическое антитело по п. 9, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок вариабельной области легкой цепи (VL), содержащий VL CDR RASQDIHRYLS (SEQ ID NO:365), RESRFVD (SEQ ID NO:366), LQYDEFPYT (SEQ ID NO:367); и участок вариабельной области тяжелой цепи

(VH), содержащий CDR VH DYYLH (SEQ ID NO:368), WIDPDQGDITYYAQKFQG (SEQ ID NO:369), AYGESSYPMDY (SEQ ID NO:370).

19. Биспецифическое антитело по п. 9, отличающееся тем, что указанный Fab-фрагмент, который связывает CD47, содержит участок вариабельной области легкой цепи (VL), содержащий VL CDR RASQDIHRYLS (SEQ ID NO:371), RANRLVS (SEQ ID NO:372), LQYDEFPYT (SEQ ID NO:373); и участок вариабельной области тяжелой цепи (VH), содержащий CDR VH DYYLH (SEQ ID NO:374), WIDPDQGDITYYAQKFQG (SEQ ID NO:375), AYGESSYPMDY (SEQ ID NO:376).

20. Биспецифическое антитело по п. 14, содержащее участок VL, содержащий SEQ ID NO: 317; и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 318.

21. Биспецифическое антитело по п. 15, содержащее участок VL, содержащий SEQ ID NO: 319; и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 320.

22. Биспецифическое антитело по п. 16, содержащее участок VL, содержащий SEQ ID NO: 321; и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 322.

23. Биспецифическое антитело по п. 17, содержащее участок VL, содержащий SEQ ID NO: 317; и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 318.

24. Биспецифическое антитело по п. 18, содержащее участок VL, содержащий SEQ ID NO: 319; и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 320.

25. Биспецифическое антитело по п. 19, содержащее участок VL, содержащий SEQ ID NO: 321; и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 322.

26. Биспецифическое антитело по п. 11, содержащее по меньшей мере одну (1) аминокислотную замену в VL антитела к CD47 (SEQ ID NO: 325), выбранную из группы, состоящей из A10S, M11L, K24R, A51E, N52S, L54F и S56D.

27. Биспецифическое антитело по п. 26, содержащее по меньшей мере две (2) аминокислотные замены в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 326), выбранные из группы, состоящей из T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L.

28. Биспецифическое антитело по п. 27, содержащее по меньшей мере три (3) аминокислотные замены в VH антитела к CD47 (SEQ ID NO: 326), выбранные из группы, состоящей из T14P, Q43K, A44G, E59Y, D66G, M76T, S84R, S88A, M93V, S102E и T115L.

29. Биспецифическое антитело по п. 28, содержащее участок VL антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 319, и участок VH антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 320.

30. Биспецифическое антитело по п. 29, содержащее участок LC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 335, и участок HC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 336.

31. Биспецифическое антитело по п. 9, содержащее CDR VL антитела к CD20 RASSVSYIH (SEQ ID NO:353), ATSNLAS (SEQ ID NO:354), QQWTSNPPT (SEQ ID NO:355); и CDR VH SYNMH (SEQ ID NO:356), AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:357), STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:358).

32. Биспецифическое антитело по п. 31, содержащее участок VL антитела к CD20,

содержащий SEQ ID NO: 323, и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 324.

33. Биспецифическое антитело по п. 32, содержащее участок LC антитела к CD20, содержащий SEQ ID NO: 331, и участок HC антитела к CD20, содержащий SEQ ID NO: 332.

34. Биспецифическое антитело по п. 13, содержащее CDR VL антитела к CD20 RASSVSYIH (SEQ ID NO:353), ATSNLAS (SEQ ID NO:354), QQWTSNPPT (SEQ ID NO:355); и CDR VH SYNMH (SEQ ID NO:356), AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO:357), STYYGGDWYFNV (SEQ ID NO:358).

35. Биспецифическое антитело по п. 34, содержащее участок VL антитела к CD20, содержащий SEQ ID NO: 323, и участок VH, содержащий SEQ ID NO: 324.

36. Биспецифическое антитело по п. 35, содержащее участок LC антитела к CD20, содержащий SEQ ID NO: 331, и участок HC антитела к CD20, содержащий SEQ ID NO: 332.

37. Биспецифическое антитело по п. 36, содержащее участок LC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 333, и участок HC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 334.

38. Биспецифическое антитело по п. 36, содержащее участок LC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 335, и участок HC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 336.

38. Биспецифическое антитело по п. 36, содержащее участок LC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 337, и участок HC антитела к CD47, содержащий SEQ ID NO: 338.

39. Фармацевтическая композиция для введения пациенту, нуждающемуся в этом, содержащая

i) биспецифическое антитело, содержащее по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47; и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20; и при этом биспецифическое антитело избирательно связывается с CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках; и

ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

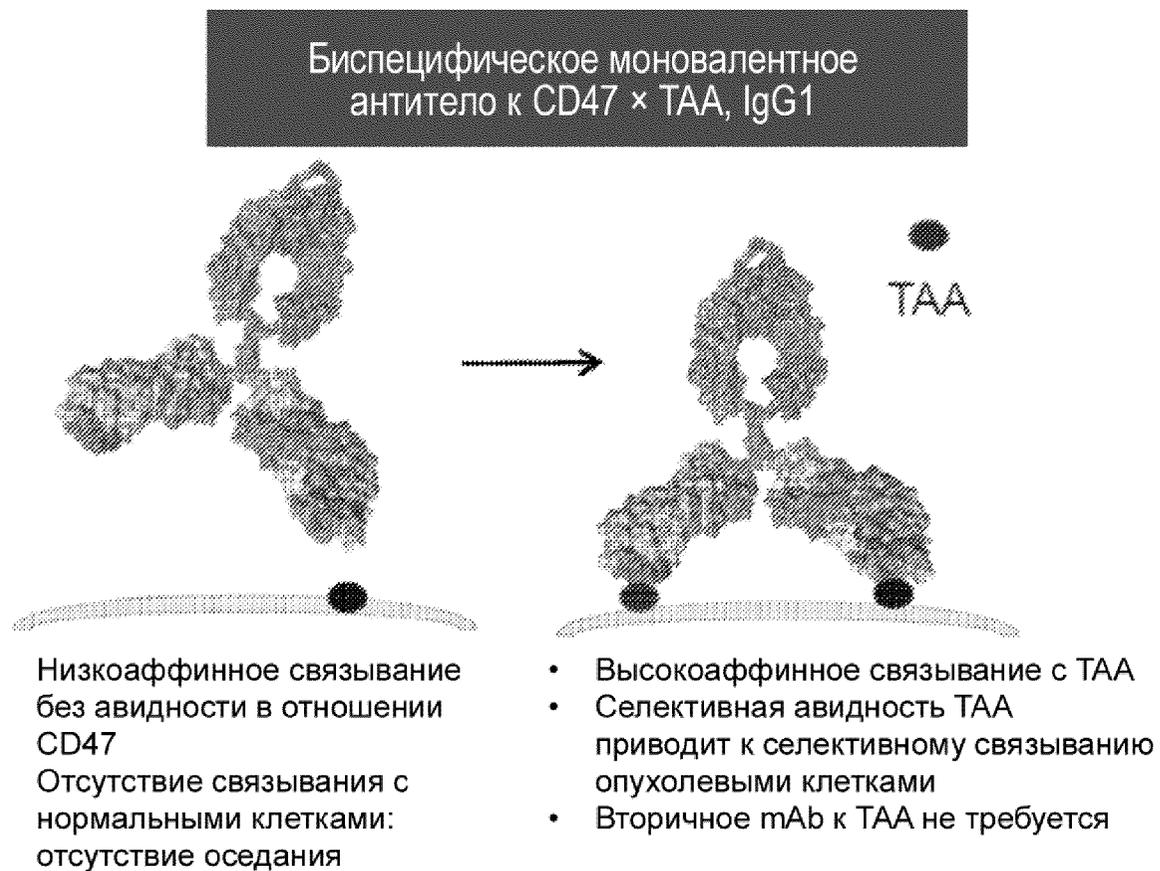
40. Способ контроля опухолевых клеток у пациента, включающий введение эффективного количества биспецифического антитела, содержащего по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD47, и по меньшей мере один Fab-фрагмент, который связывает CD20; при этом Fab-фрагмент, который связывает CD47, демонстрирует низкую аффинность к CD47; и при этом Fab-фрагмент, который связывает CD20, демонстрирует высокую аффинность к CD20; и при этом биспецифическое антитело избирательно связывается с CD47 в опухолевых клетках и практически не связывается с CD47 в нормальных клетках.

41. Способ по п. 40 контроля гематологического злокачественного новообразования или В-клеточного нарушения у пациента.

42. Способ по п. 41 контроля В-клеточного злокачественного новообразования у пациента.

По доверенности

Фиг. 1



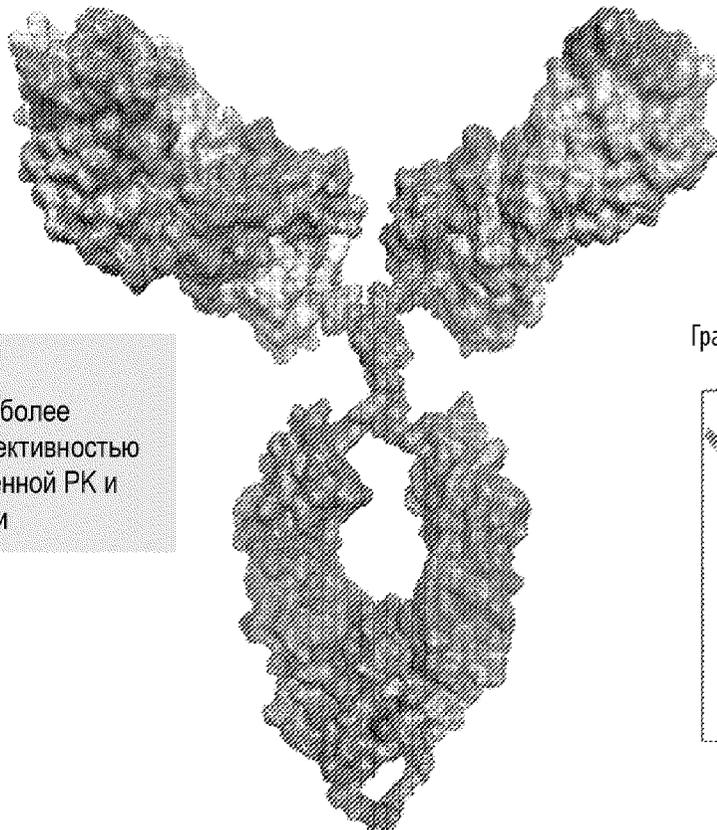
Фиг. 2

Группа с применением антитела к CD47

- Блокирует взаимодействие CD47-SIRP $\alpha$
- Аттенуированная оптимальная аффинность
- Отсутствие авидности
- Перекрестная реактивность в отношении яванского макака

Константные домены

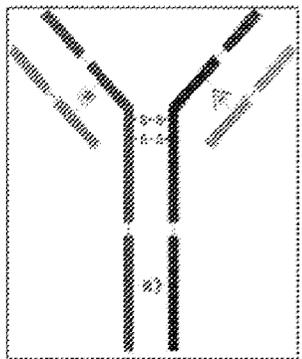
- Формат гетеродимера 1 + 1 IgG1, наиболее высокая стабильность с высокой селективностью
- Полноразмерный Fc IgG1 для продленной РК и выраженной эффекторной активности



Группа с применением антитела к CD20 Fv ритуксимаба

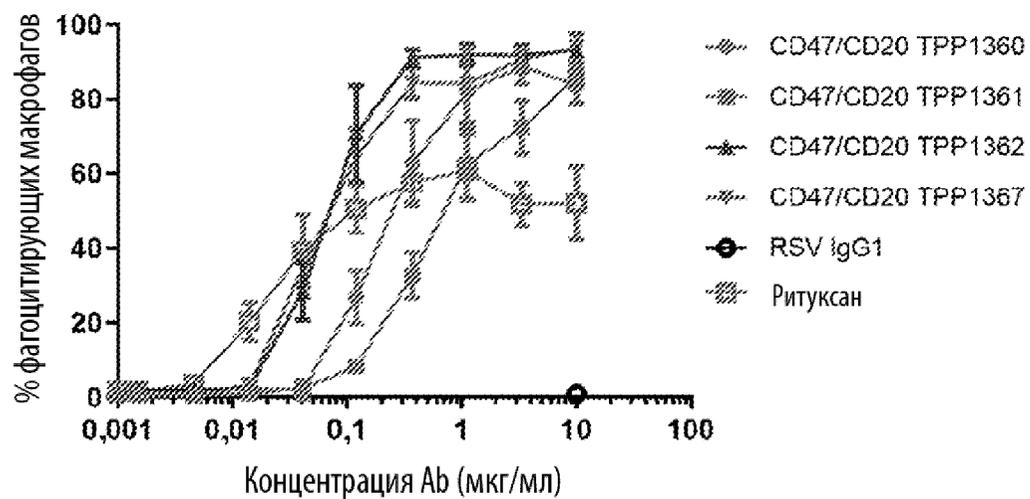
- Высокая селективность в отношении CD20
- Высокая аффинность
- Минимальная интернализация
- Перекрестная реактивность в отношении яванского макака

Границы раздела 4-цепочечного гетеротетрамера

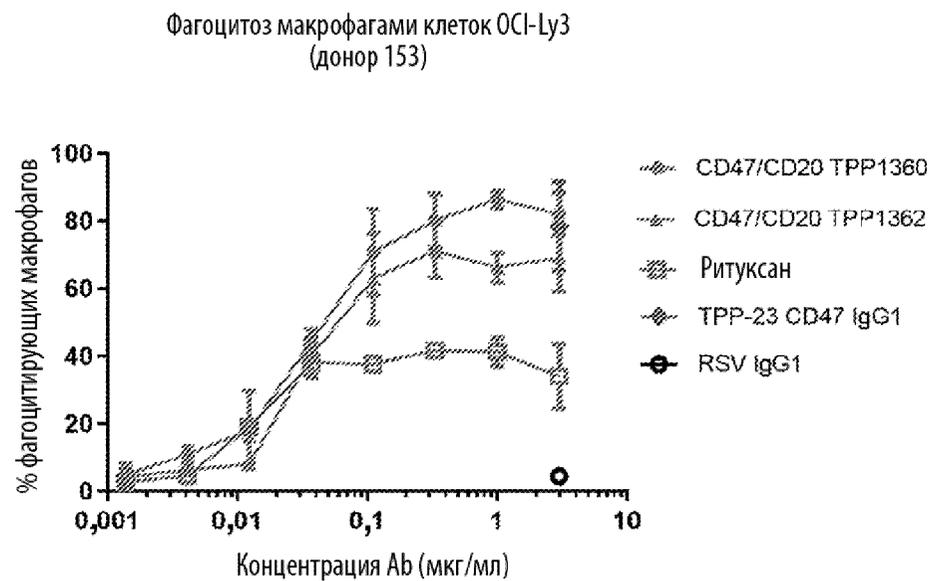


Фиг. 3А

Фагоцитоз макрофагами клеток ОСI-Ly3  
(донор 338)



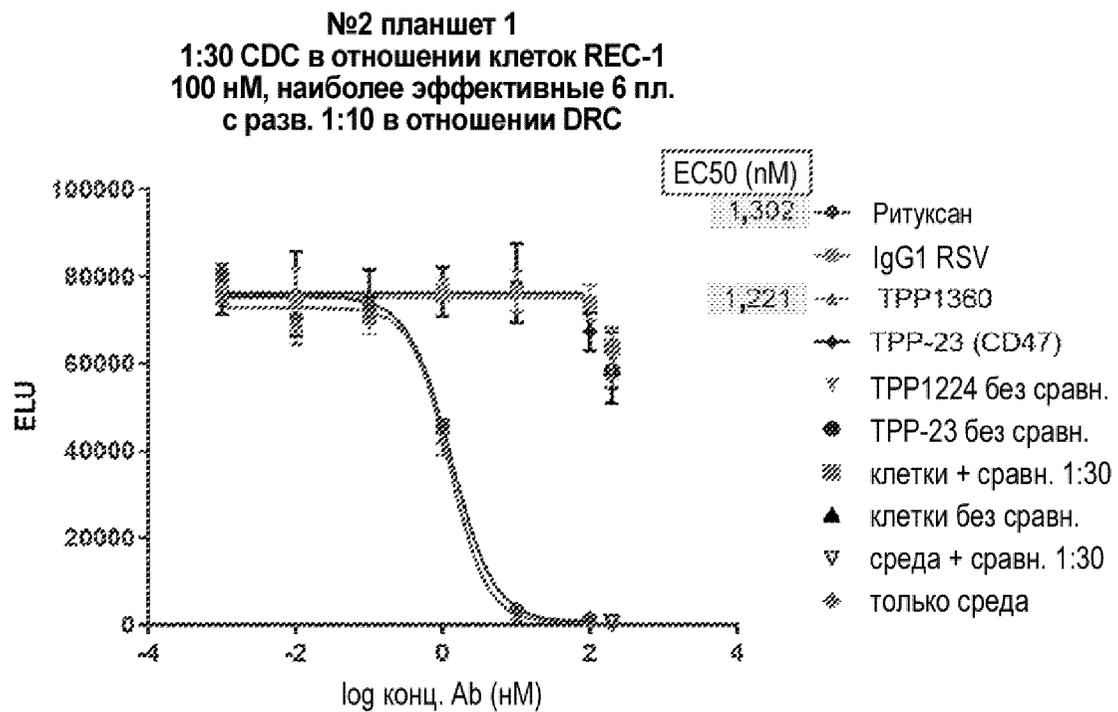
Фиг. 3В



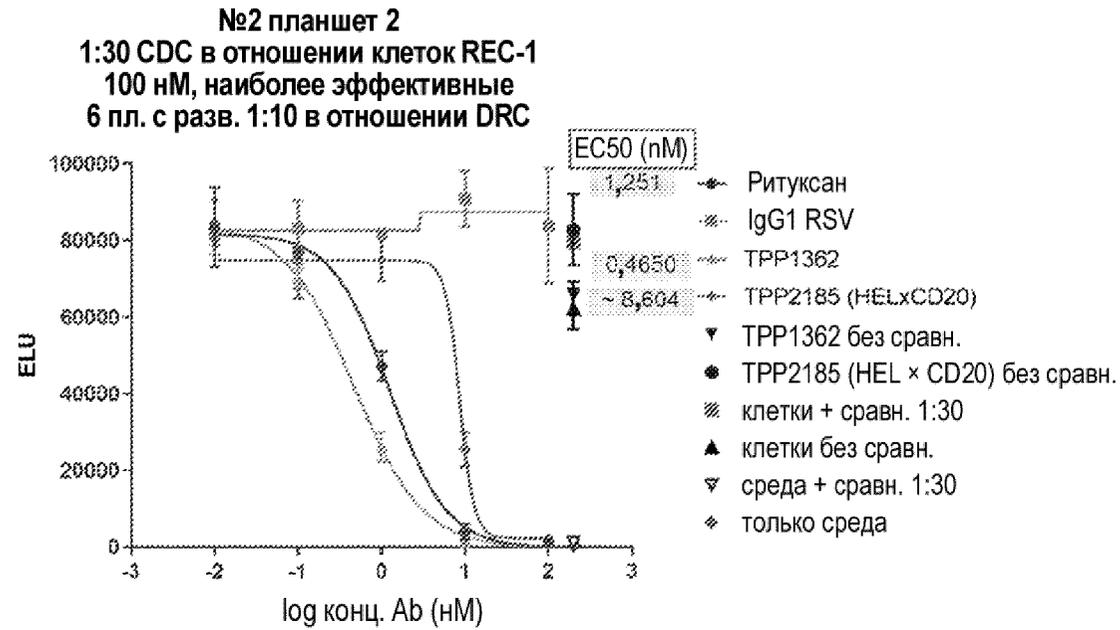
Фиг. 3С

Вариант CD47/CD20	$K_D$ CD47 человека (мкМ)	EC50 OCI-Ly3 Мф (мкМ)	EC50 OCI-Ly3 Мф (мкМ), повтор
TPP-1360	1,7	0,21 (1,4 нМ)	0,27 (1,8 нМ)
TPP-1381	2,53	0,50 (3,3 нМ)	0,45 (3,0 нМ)
TPP-1362	0,81	0,065 (0,43 нМ)	0,056 (0,37 нМ)
TPP-1367	0,43	0,064 (0,42 нМ)	0,046 (0,31 нМ)

Фиг. 4А



Фиг. 4В



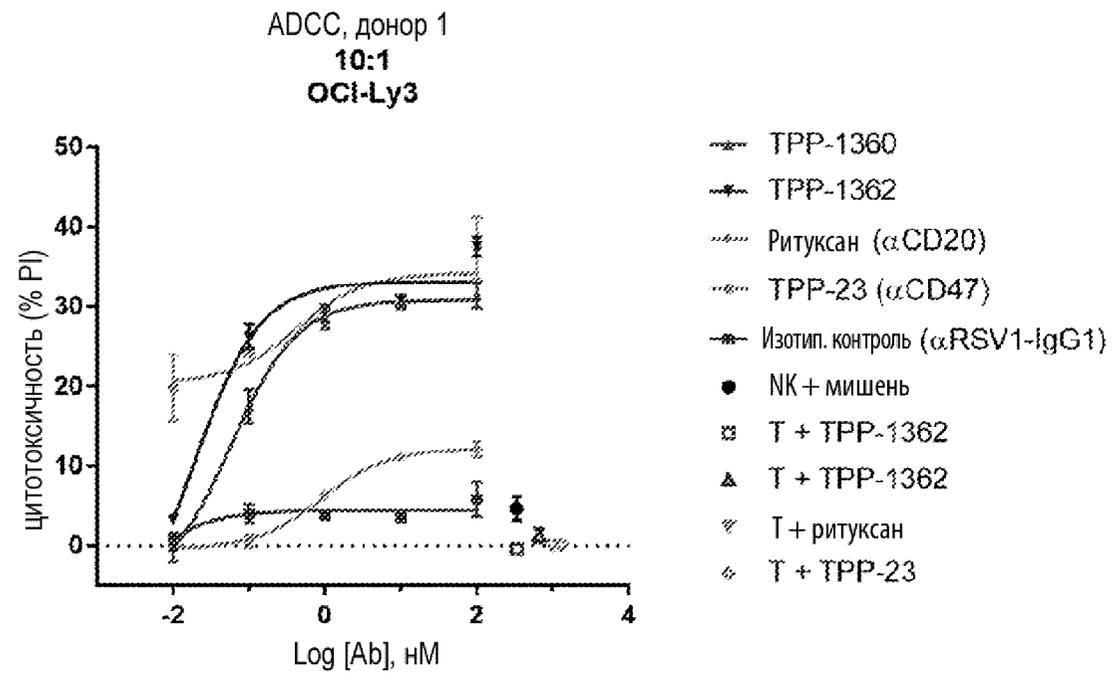
6/24

Фиг. 4С

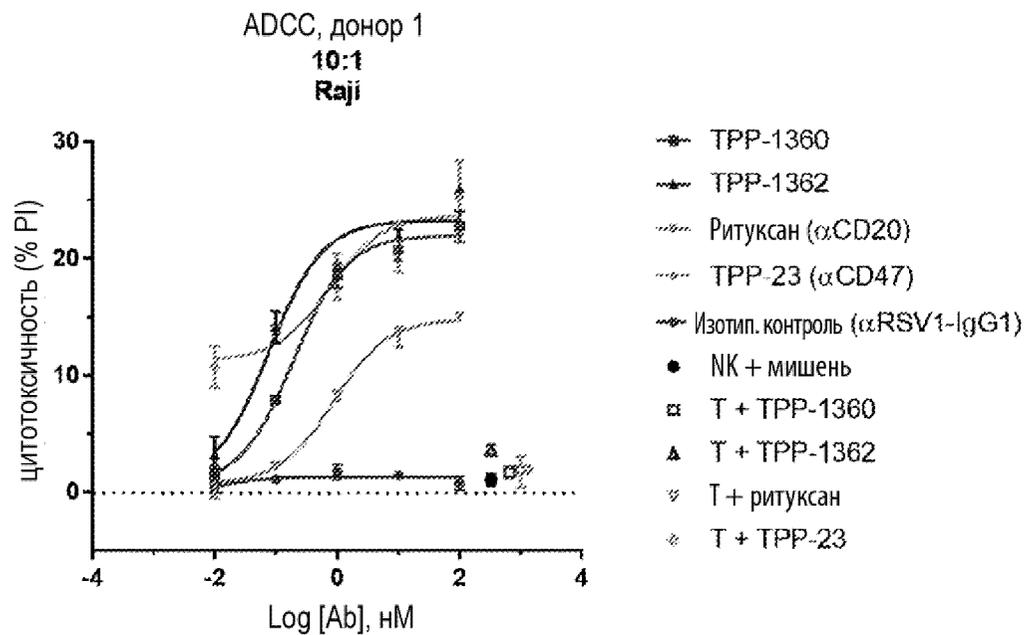
	TPP-1360	TPP-1362	Ритуксимаб
Среднее значение EC50	1,35 нМ (n=2)	0,58 нМ (n=2)	0,90 нМ (n=4)

CD47 × CD47 ДТ (TPP-23) не индуцирует комплемент-опосредованного лизиса опухолевых клеток

Фиг. 5А



Фиг. 5В

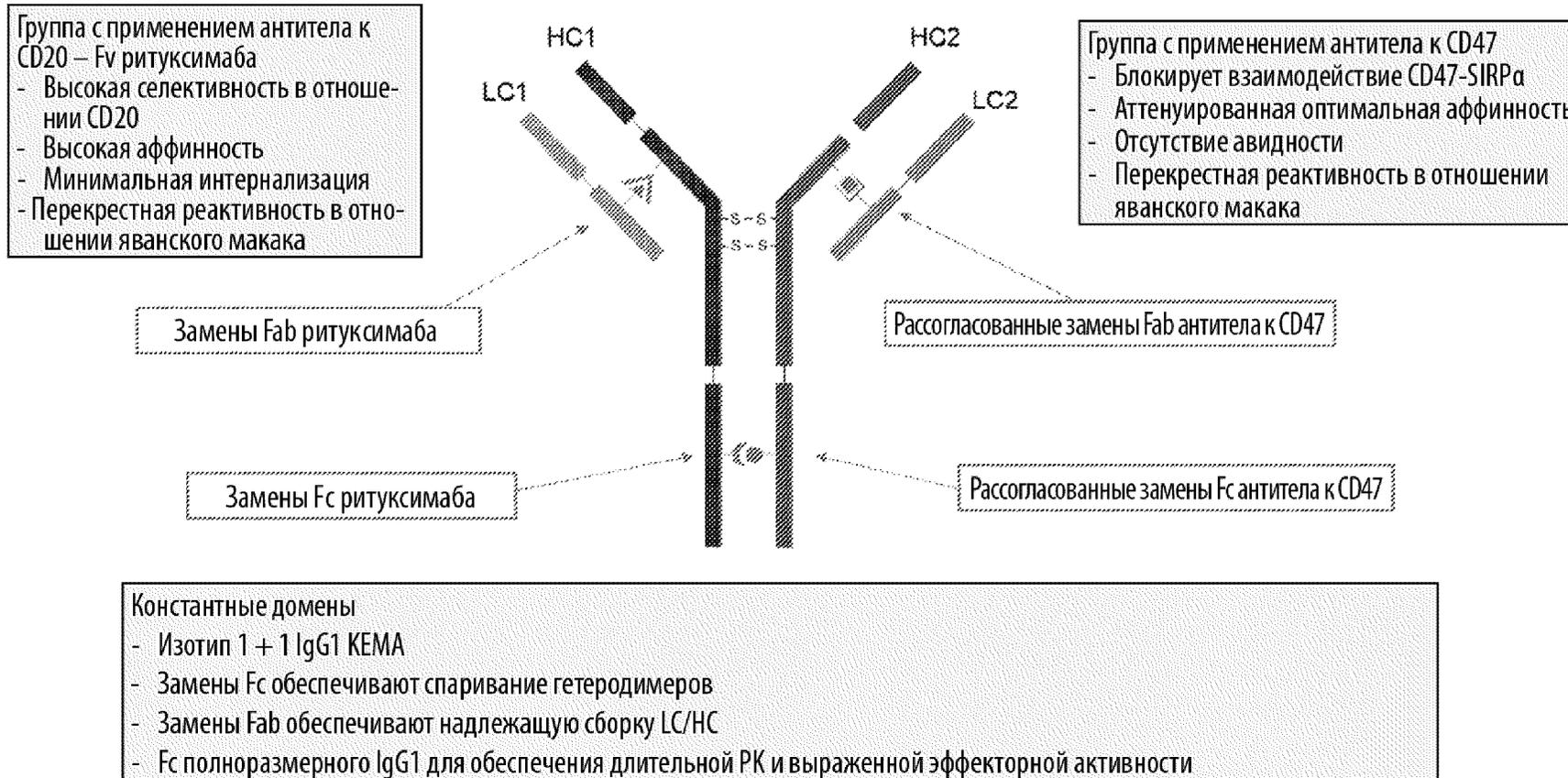


Фиг. 5С

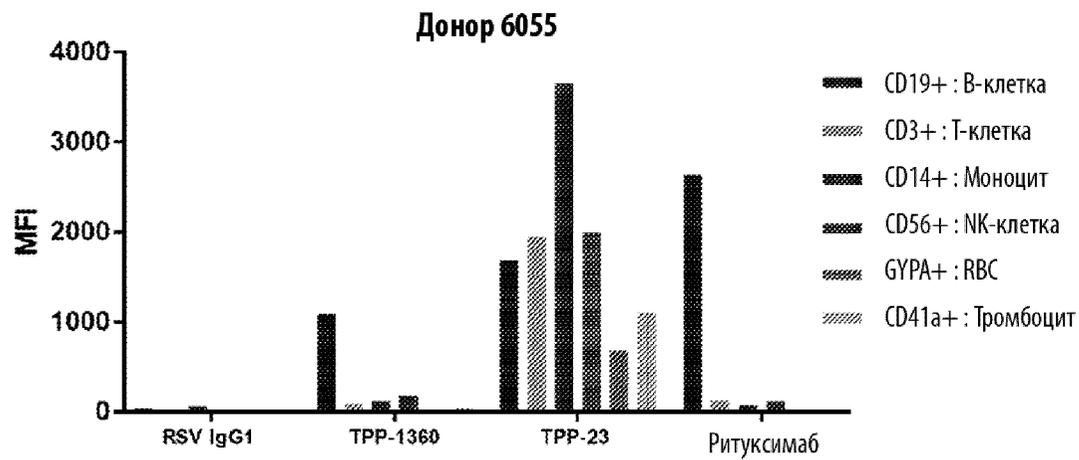
Клеточная линия	CD20 ABC	CD47 ABC	Соотношение CD20/CD47
OCI-Ly3	154 000	247 000	0,62
Raji	522 596	213 927	2,44

Оба CD20 × CD47 (TPP-1362 и TPP-1360) индуцируют значительно более высокий уровень ADCC, чем ритуксан

Фиг. 6



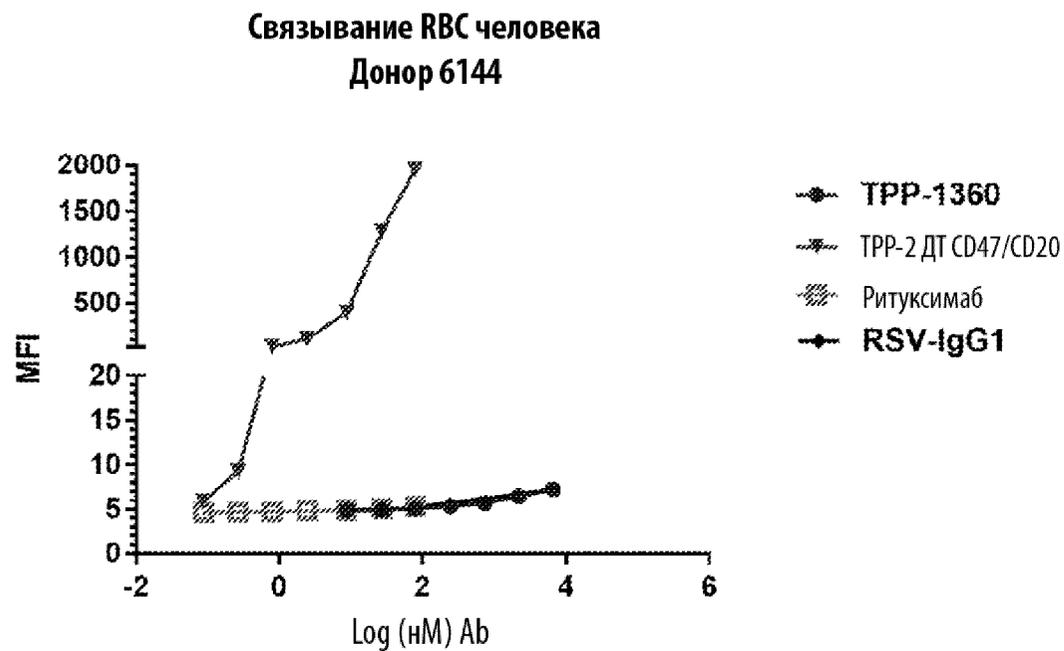
Фиг. 7



**TPP-1360 селективно связывается с В-клетками в цельной крови человека**

CD = кластер дифференцировки; IgG1 = иммуноглобулин G1; MFI = средняя интенсивность флуоресценции; NK = естественная клетка-киллер;  
RBC = эритроцит; RSV = респираторный синцитиальный вирус.

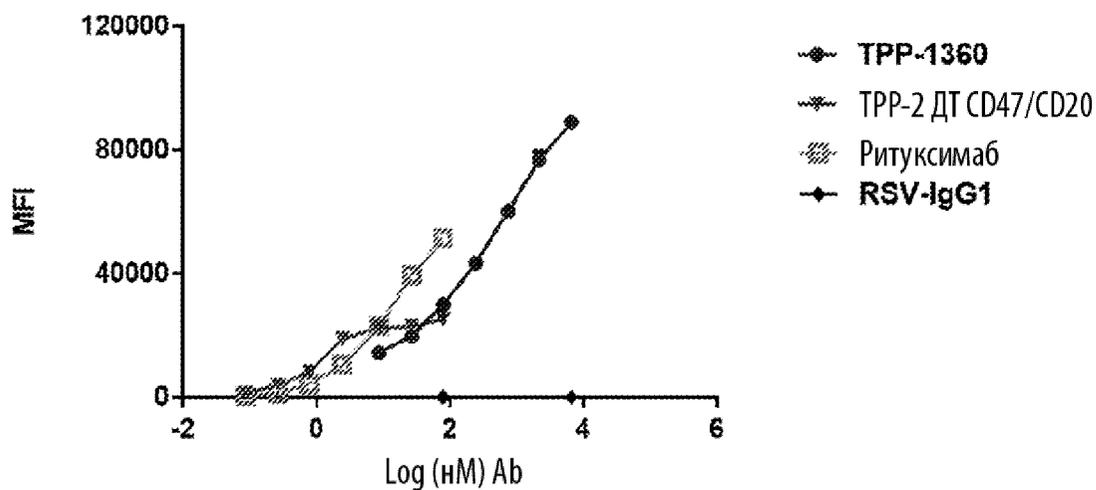
Фиг. 8



CD = кластер дифференцировки; IgG1 = иммуноглобулин G1; MFI = средняя интенсивность флуоресценции; NK = естественная клетка-киллер;  
RBC = эритроцит; RSV = респираторный синцитиальный вирус; ДТ = дикий тип.

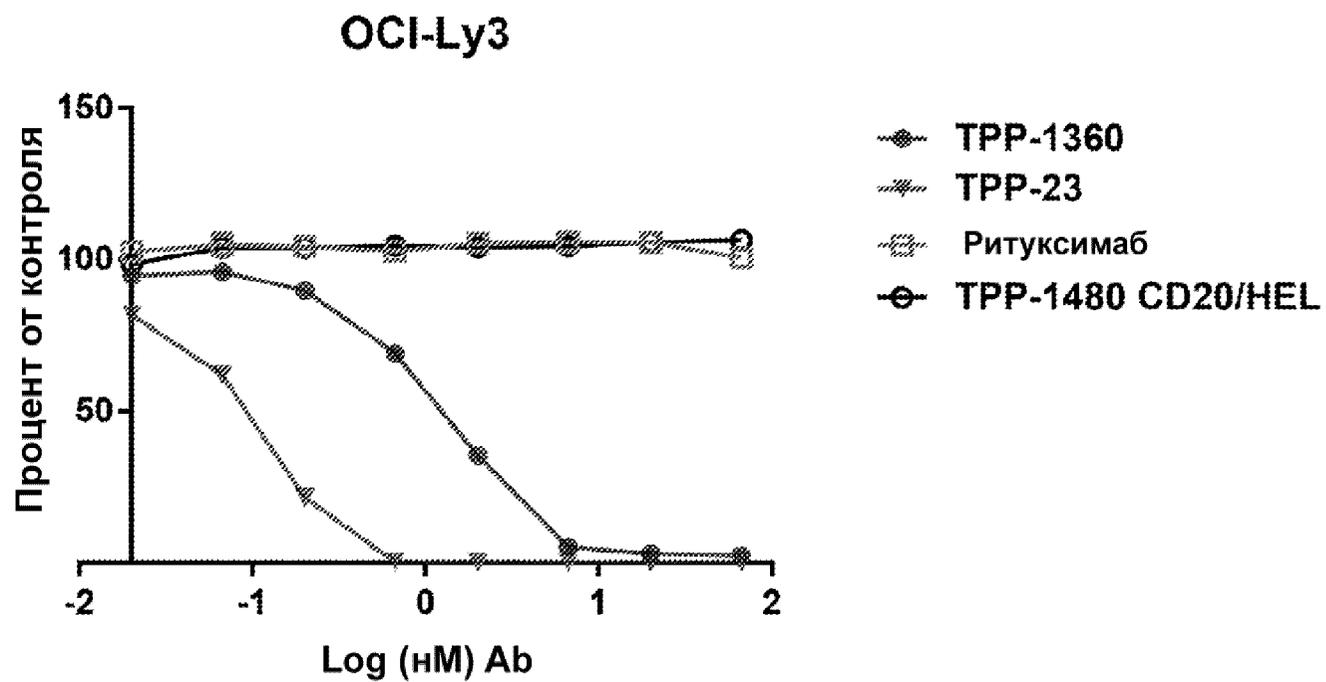
Фиг. 9

Связывание клеток Raji в присутствии  
RBC человека  
Донор 6144

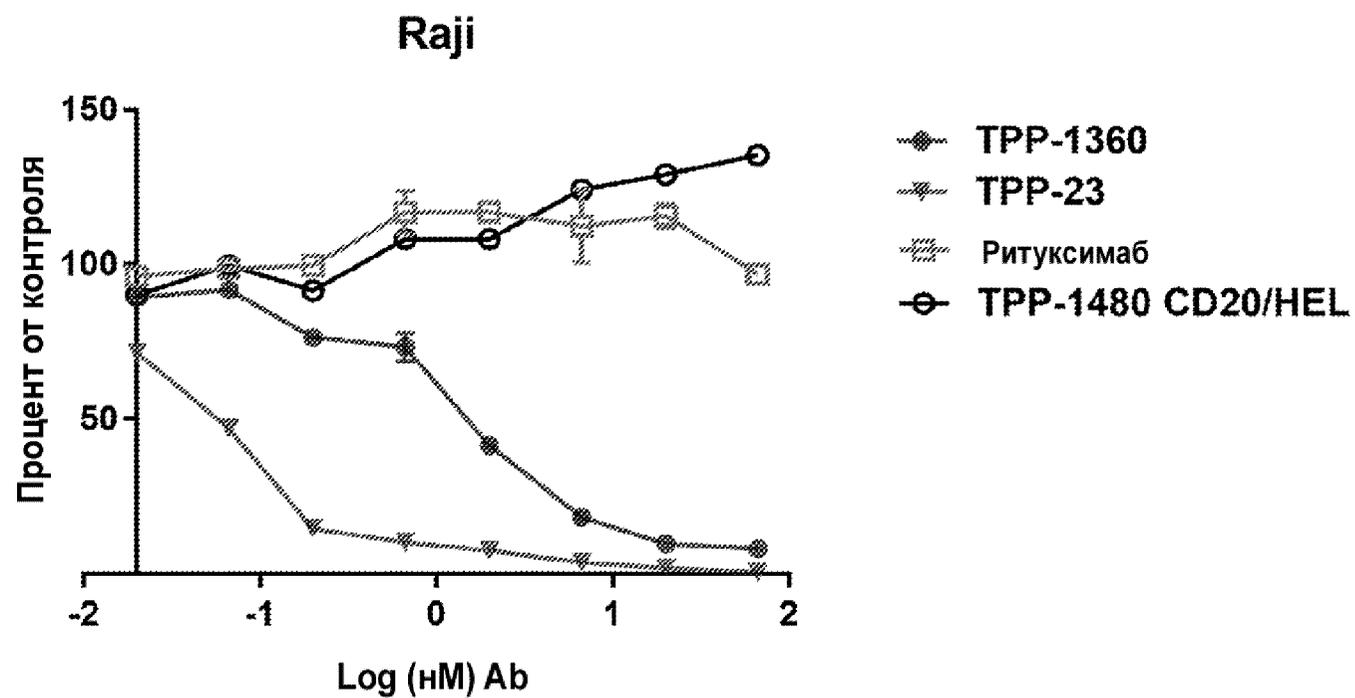


CD = кластер дифференцировки; IgG1 = иммуноглобулин G1; MFI = средняя интенсивность флуоресценции; NK = естественная клетка-киллер;  
RBC = эритроцит; RSV = респираторный синцитиальный вирус; ДТ = дикий тип.

Фиг. 10



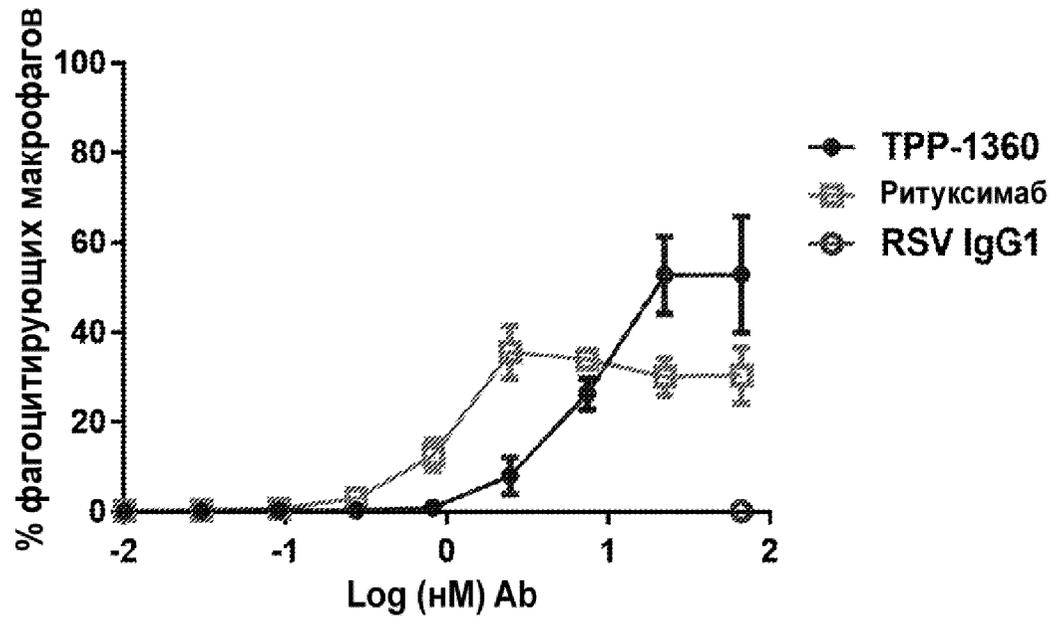
Фиг. 11



TPP-1360 в значительной степени блокирует связывание SIRP $\alpha$ -Fc человека с CD47 клеточной поверхности

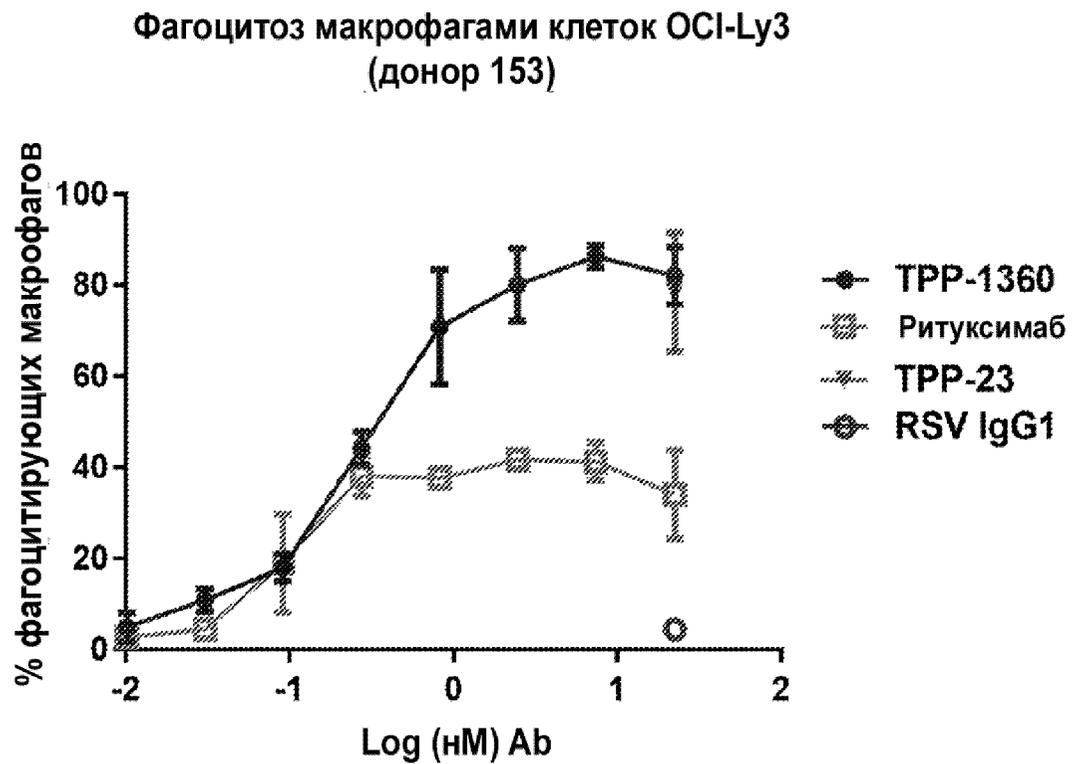
Фиг. 12

Фагоцитоз макрофагами клеток Raji  
(донор 153)



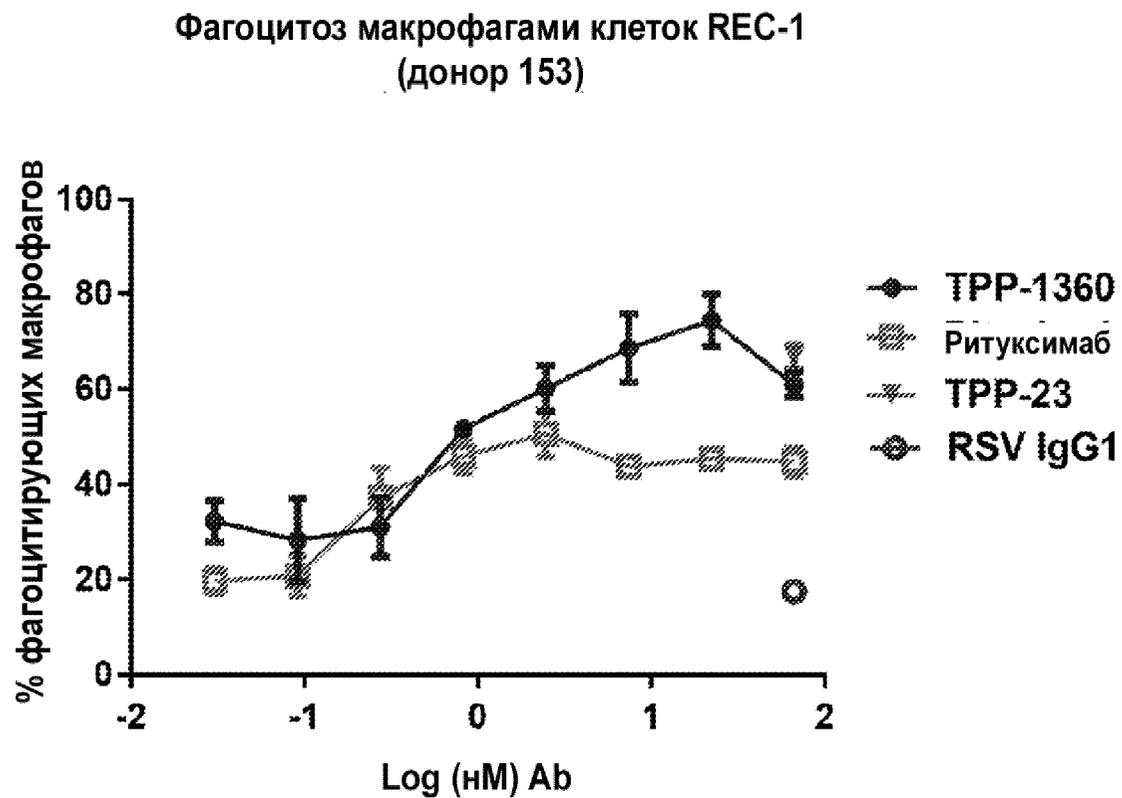
Ab = антитело; IgG1 = иммуноглобулин G1; RSV = респираторный синцициальный вирус.

Фиг. 13



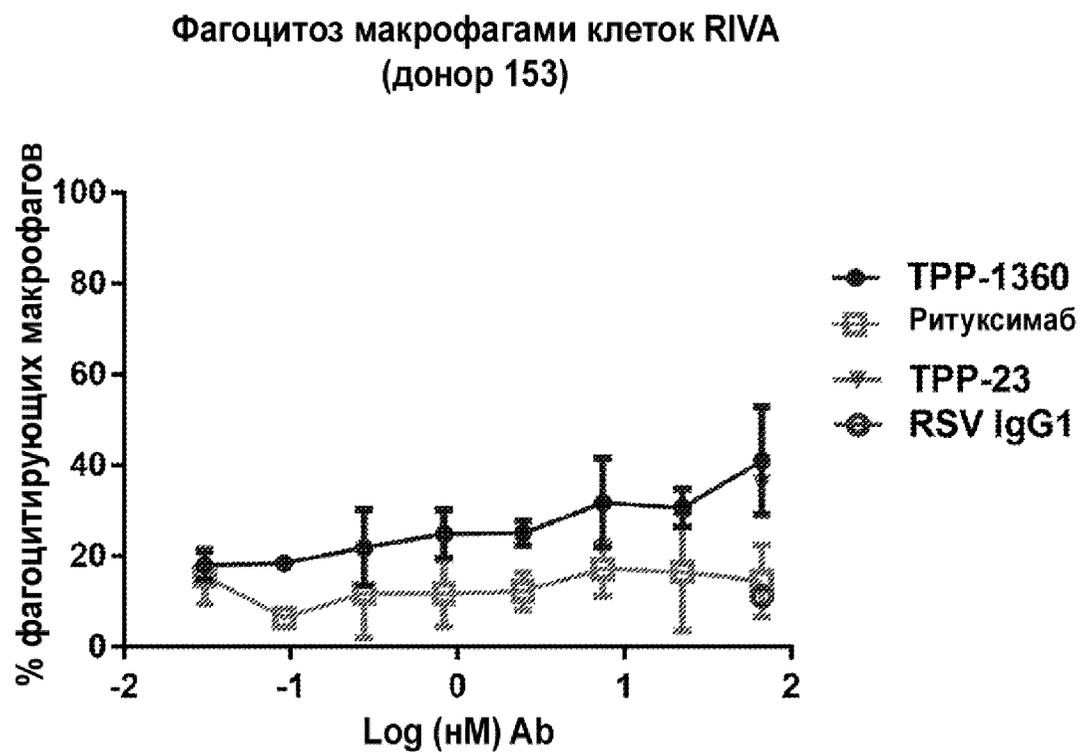
Ab = антитело; IgG1 = иммуноглобулин G1; RSV = респираторный синцитиальный вирус.

Фиг. 14



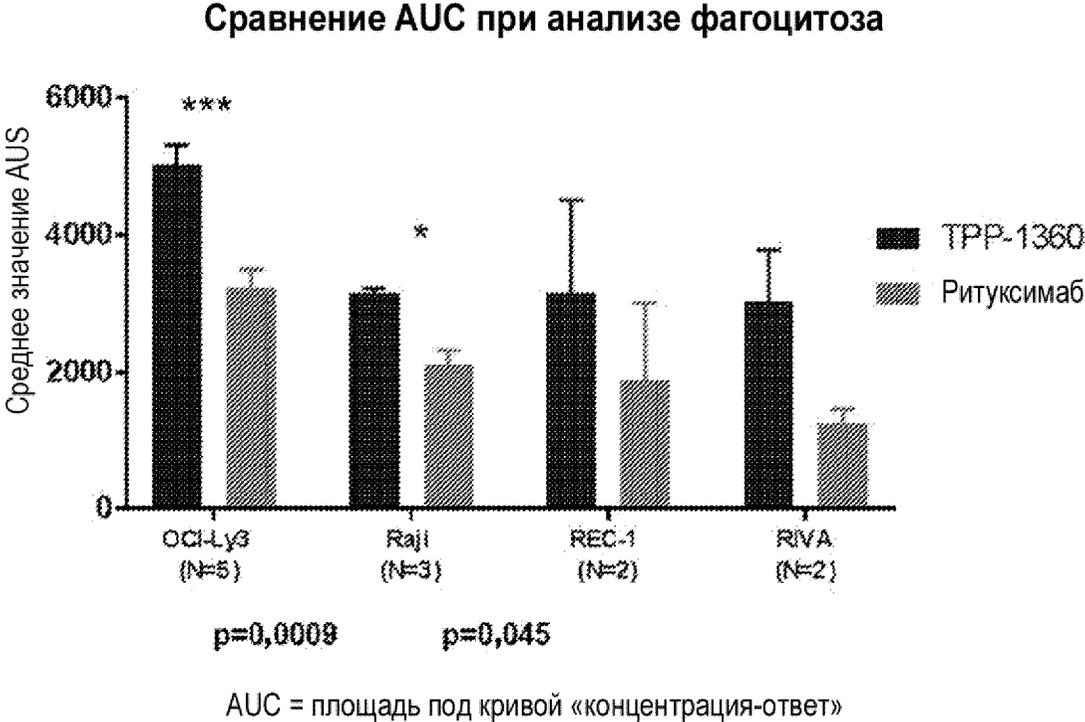
Ab = антитело; IgG1 = иммуноглобулин G1; RSV = респираторный синцициальный вирус.

Фиг. 15



Ab = антитело; IgG1 = иммуноглобулин G1; RSV = респираторный синцитиальный вирус.

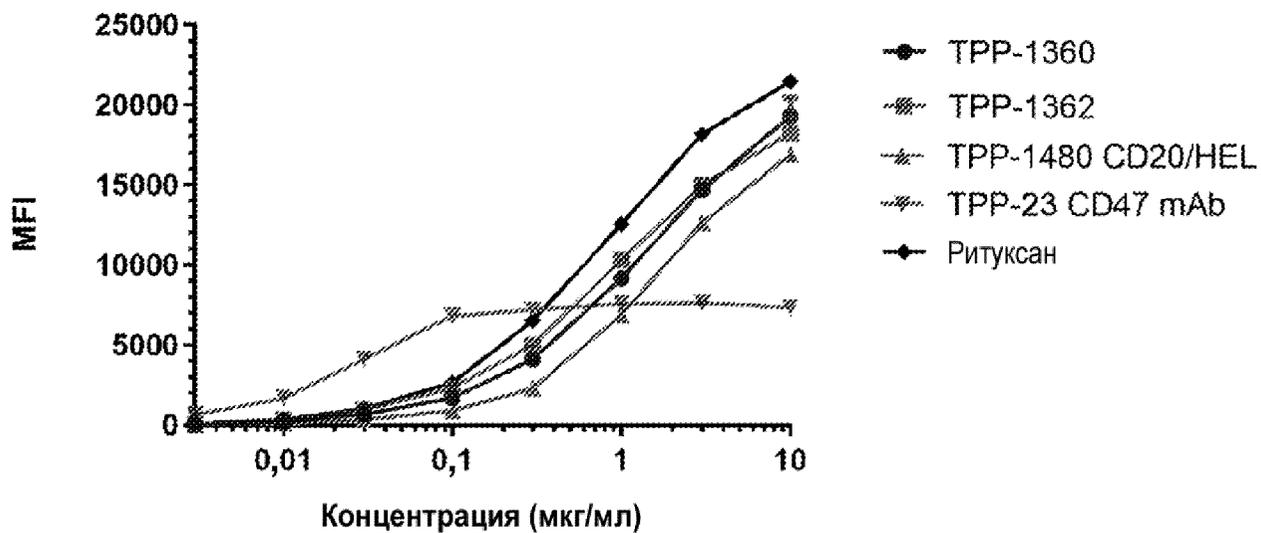
Фиг. 16



Опосредованный макрофагами фагоцитоз, индуцированный TPP-1360 или ритуксимабом

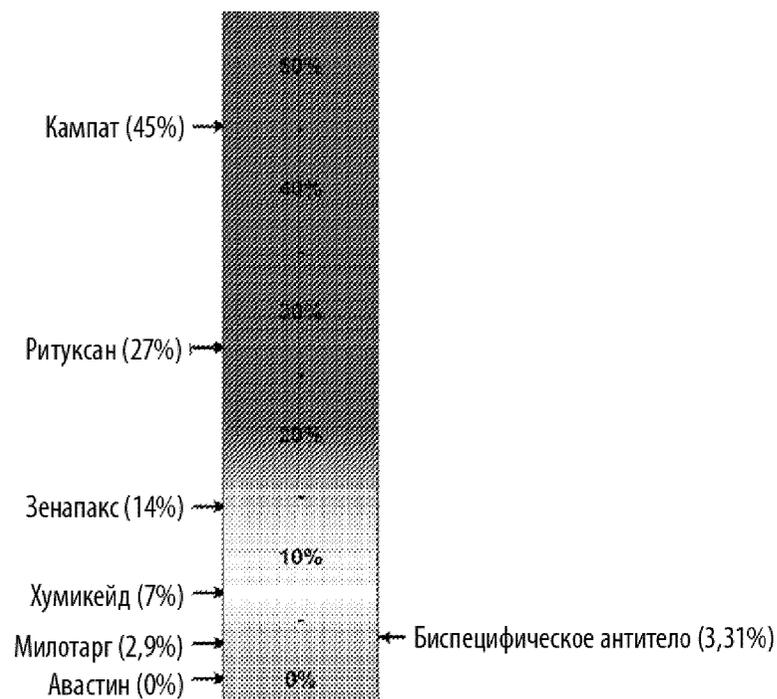
Фиг. 17

Связывание CD47/CD20 с клетками Raji



Фиг. 18

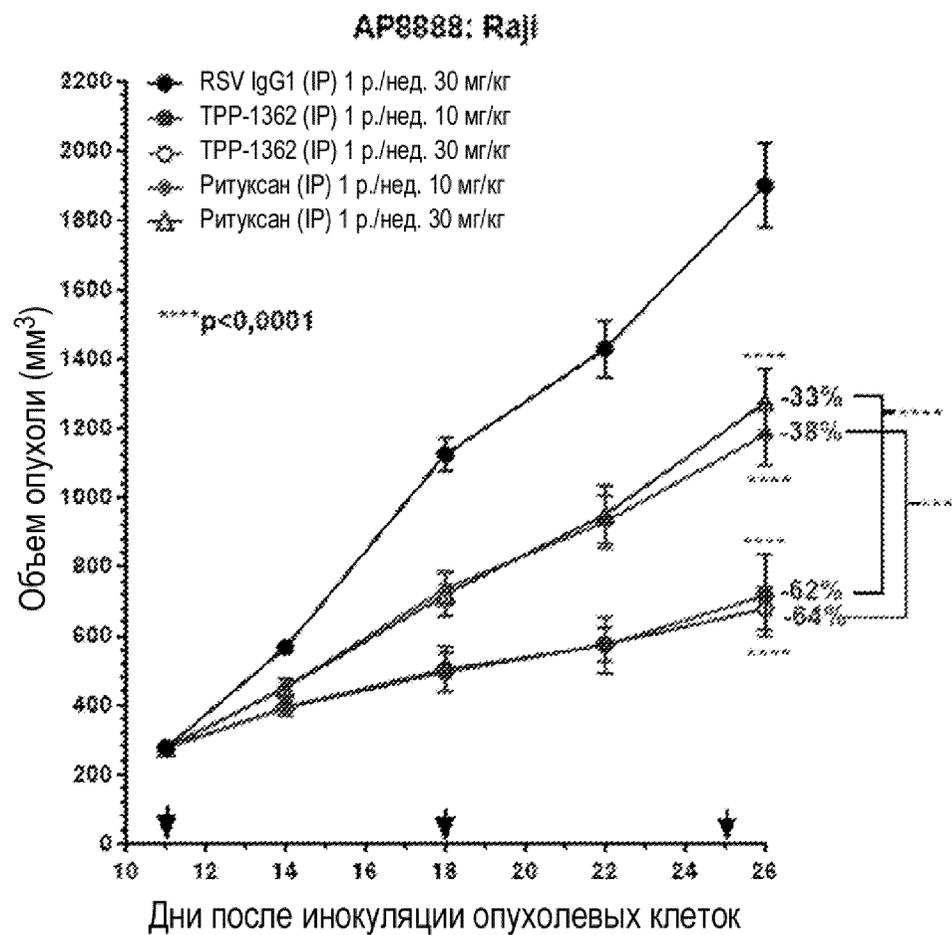
### Шкала иммуногенности антител согласно EpiMatrix



Варибельная область тяжелой цепи 1:	TPP_1360_AA_VARIABLE - TPP_1360_HC1
Варибельная область тяжелой цепи 2:	TPP_1360_AA_VARIABLE - TPP_1360_HC2
Варибельная область легкой цепи 1:	TPP_1360_AA_VARIABLE - TPP_1360_LC1
Варибельная область легкой цепи 2:	TPP_1360_AA_VARIABLE - TPP_1360_LC2

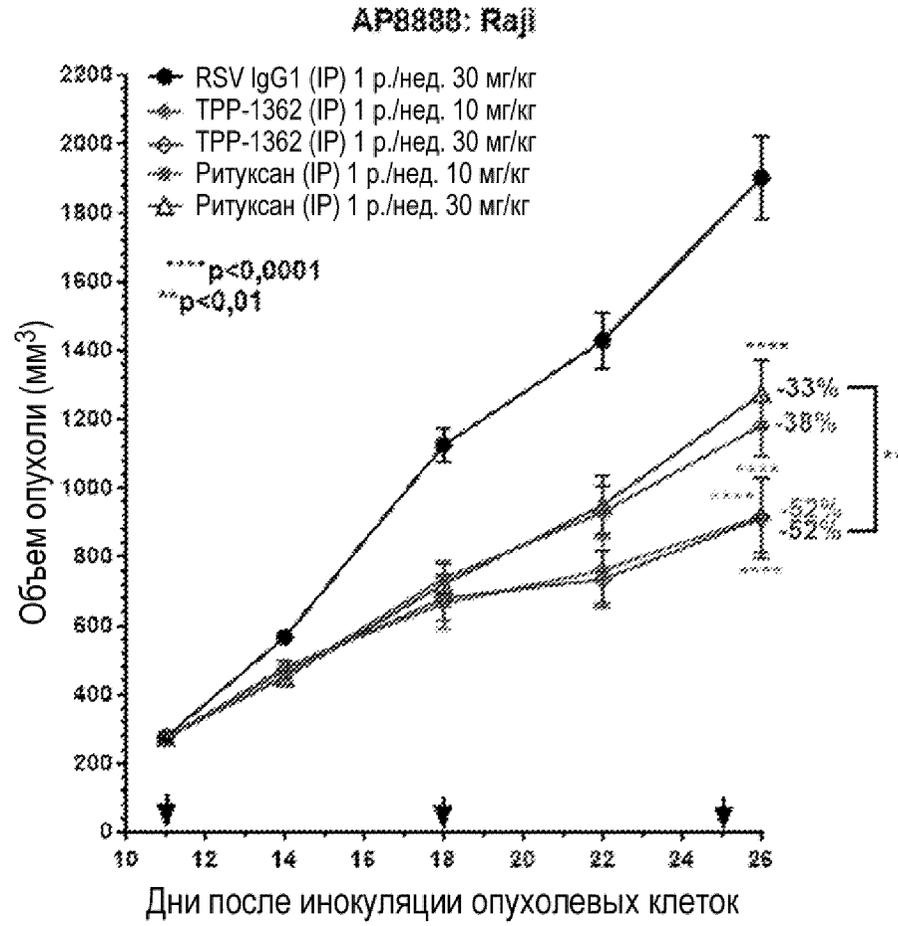
Дополнительные факторы, не анализируемые в данном документе, такие как доза, путь введения, чистота, агрегация, механизм синтеза (т.е. экспрессия у млекопитающих по сравнению с бактериальной экспрессией) и мишень, также могут влиять на наблюдаемый ответ антител к лекарственному средству.

Фиг. 19



22/24

Фиг. 20



Фиг. 21

Конкуренция за связывание с SIRP $\alpha$  в клетках OCI-Ly3

