

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192930** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.02.24

(22) Дата подачи заявки
2020.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 38/03* (2006.01)
A61K 39/015 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)
C07K 16/20 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) **АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С ЦИРКУМСПОРОЗОИТНЫМ БЕЛКОМ ПЛАЗМОДИЯ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **PCT/EP2019/061135**

(32) **2019.04.30**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/062167**

(87) **WO 2020/221910 2020.11.05**

(71) Заявитель:
**ХУМАБС БИОМЕД СА (CH); ВИР
БАЙОТЕКНОЛОДЖИ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Корти Давиде, Пикколи Лука, Финк
Катя, Камерони Элизабетта (CH)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В настоящей заявке описаны антитела, таргетирующие спорозоиты Plasmodium, в частности циркумспороzoитный белок плазмодия. В заявке описаны также нуклеиновые кислоты, которые кодируют указанные антитела. Кроме того, в заявке описано применение антител, предлагаемых в изобретении, для профилактики и лечения малярии.

A1

202192930

202192930

A1

АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С ЦИРКУМСПОРОЗОИТНЫМ БЕЛКОМ ПЛАЗМОДИЯ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

5

Настоящее изобретение относится к области лечения малярии, в частности, к вакцинации от малярии, и к антителам, которые связываются со спорозоидами плазмодия, в частности с циркумспорозоитным белком плазмодия.

10 Малярия является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Малярия вызывается простейшими рода *Plasmodium*. Род *Plasmodium* включает примерно 200 видов, при этом, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* в совокупности обуславливают практически все связанные с видами *Plasmodium* инфекции человека. Среди этих видов *Plasmodium* на долю *P. falciparum* приходится преобладающее большинство смертей, связанных с
15 малярией. Симптомы малярии, как правило, включают лихорадку, чувство усталости, рвоту и головную боль. В серьезных случаях она может вызывать пожелтение кожи, судороги, кому или смерть.

Малярия представляет собой передаваемое комарами заболевание, которое наиболее часто переносится зараженной самкой комара *Anopheles*. Например, в
20 процессе заражения *Plasmodium falciparum* самка комара *Anopheles* инъецирует небольшое количество спорозоитов (~10-100) в кожу позвоночного-хозяина, после чего они переносятся в печень, внедряясь в гепатоциты (Crompton и др., Annu Rev Immunol 32, 2014, сс. 157-187). В гепатоцитах происходит бесполое размножение (тканевая шизогония) и в результате созревания образуются
25 шизонты, которые разрушаются с высвобождением мерозоитов. Мерозоиты заражают эритроциты, трофозоиты на кольцевой стадии созревают с образованием шизонтов, которые разрушаются, высвобождая мерозоиты. Другие мерозоиты развиваются в процессе половых эритроцитарных стадий (гаметоциты). При укусе комаром зараженного позвоночного-хозяина
30 гаметоциты проникают в кровь и созревают в кишке комара. Мужские и женские гаметоциты сливаются и образуют оокинету - оплодотворенную подвижную зиготу. Оокинеты в результате развития превращаются в новые спорозоиты,

которые мигрируют в слюнные железы насекомого, заражая нового позвоночного-хозяина.

Симптомы малярии связаны с кровяной (эритроцитарной) стадией паразитов. В отличие от этого, со спорозоитами не связаны клинические
5 симптомы, при этом, на спорозоитной и печеночной стадиях жизненного цикла *Plasmodium* количество паразитов в хозяине является низким и их уничтожение позволяет полностью элиминировать инфекцию. Таким образом, спорозоитная и печеночная стадии паразита *P. falciparum* являются имеющими решающее значение мишенями для современных противомаларийных лекарственных
10 средств-кандидатов, поскольку лекарственная терапия, успешно воздействующая на эти стадии, может предупреждать как заражение малярией, так и ее передачу. Поэтому субъединичные вакцины на основе циркумспорозоитного белка (CSP), такие как RTS,S, находятся в центре внимания при создании противомаларийной вакцины.

15 Циркумспорозоитный белок (CSP) *Plasmodium* представляет собой белок, секретируемый на спорозоитной стадии *Plasmodium*. CSP образует плотное покрытие на поверхности паразита и, как предполагается, опосредует многие первоначальные взаимодействия между спорозоитом и двумя его хозяевами (Ménard R., *Microbes Infect.* 2000, сс. 633–642; Sinnis P. и Nardin E., *Sporozoite antigens: biology and immunology of the circumsporozoite protein and thrombospondin related anonymous protein*. В: *Malaria Immunology*, под ред. P. Perlmann и M. Troye-Blomberg, изд-во S. Karger AG, Basel, Switzerland, 2002, сс.
20 70–96). Структура и функция CSP являются высоко консервативными для различных штаммов *Plasmodium*, которые заражают человека, приматов кроме человека и грызунов. Аминокислотная последовательность CSP содержит иммунодоминантную центральную повторяющуюся область, которая различается у видов *Plasmodium* (область NANP-повторов в случае *P. falciparum*). Повторы фланкируются двумя консервативными мотивами на N- и
25 C-концах, а именно, областью I, состоящей из 5 аминокислот последовательностью на N-конце повторов, и известным C-концевым относительно повторов мотивом, обеспечивающим клеточную адгезию, который обозначают как тромбоспондиновый повтор (TSR) типа I. Указанные
30

консервативные мотивы участвуют в процессинге белка при перемещении паразита из комара в млекопитающее-вектор.

Известно, что CSP играет ключевую роль в миграции спорозоитов из средней кишки зараженных комаров в слюнные железы комаров. Кроме того, CSP участвует в связывании с гепатоцитами у млекопитающего-хозяина, при этом сначала N-конец и центральная повторяющаяся область CSP облегчают связывание паразита. При протеолитическом расщеплении на поверхности гепатоцита в области 1 N-конца приводит к экспонированию адгезивного домена C-конца, обеспечивая тем самым паразитарную инвазию печени (Corpi и др., J Exp Med 201, 2005, сс. 27-33).

В настоящее время наиболее распространенной противомаларийной вакциной-кандидатом является RTS,S (RTS,S/AS01; торговая марка Mosquirix), которая представляет собой противомаларийную вакцину на основе рекомбинантного белка. RTS,S представляет собой частицу гибридного белка, сформированную в многокомпонентном адъюванте, называемом AS01. Антиген вакцины RTS,S состоит из 19 звеньев аминокислотных NANP-повторов с расположенным за ними полным C-концевым доменом без GPI-якоря CS-антигена, который слит с S-белком вируса гепатита В. Многоцентровые клинические испытания в Африке к югу от Сахары продемонстрировали, что RTS,S обеспечивает умеренную и кратковременную защиту в отношении малярии на клинической стадии.

Другим фактором, который усложняет разработку лекарственной терапии против малярии, является сложность в идентификации строгих коррелятов защиты. Установлено, что антитела ингибируют спорозоитную инвазию гепатоцитов в функциональных анализах *in vitro*, но их роль в защите от малярии вакцинированных индивидуумов остается неясной.

Однако в настоящее время описаны очень эффективные противомаларийные антитела, специфические для циркумспорозоитного белка (CSP) *Plasmodium falciparum* (Tan J., Sack B.K., Oyen D. и др., A public antibody lineage that potently inhibits malaria infection through dual binding to the circumsporozoite protein. Nat Med. 24(4), 2018, сс. 401–407. doi:10.1038/nm.4513). Авторы указанного исследования продемонстрировали, что наиболее эффективные антитела – включая антитела «MGU10» и «MGH2» – одновременно

таргетируют эпитопы в (I) области NANP-повторов CSP и (II) N-концевой области CSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами. Кроме того, в указанном исследовании продемонстрировано, что
5 чрезвычайно высокая эффективность этих антител являлась следствием их двойной специфичности, в то время как антитела, таргетирующие только один из эпитопов CSP, как правило, были менее эффективными.

В свете вышесказанного, задачей, положенной в основу настоящего изобретения, было преодоление известных из существующего уровня техники изложенных выше недостатков. В частности, задачей, положенной в основу
10 настоящего изобретения, было получение противомаларийных антител, которые связывают с высокой аффинностью как с (I) областью NANP-повторов CSP, так и с (II) N-концевой областью CSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами.

Указанная задача решается с помощью объектов изобретения,
15 представленных ниже и в прилагаемой формуле изобретения.

Хотя настоящее изобретение подробно описано ниже, должно быть очевидно, что указанное изобретение не ограничено конкретными методологиями, протоколами и реагентами, указанными в настоящем описании, которые могут варьироваться. Кроме того, должно быть очевидно, что
20 применяемая в настоящем описании терминология не направлена на ограничение объема настоящего изобретения, который может быть ограничен только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, то все технические и научные понятия, применяемые в настоящем описании, имеют общепринятые значения, известные обычному специалисту в данной области
25 техники.

Ниже описаны элементы настоящего изобретения. Указанные элементы перечислены с использованием конкретных вариантов осуществления изобретения однако, как должно быть очевидно, их можно объединять любым образом и создавать любое количество дополнительных вариантов
30 осуществления изобретения. Не следует считать, что различные описанные примеры и варианты осуществления изобретения ограничивают настоящее изобретение только конкретно описанными вариантами осуществления. Следует понимать, что настоящее описание подтверждает и охватывает варианты

осуществления изобретения, которые объединяют специально описанные варианты осуществления изобретения с любым количеством заявленных элементов. Кроме того, любые варианты и комбинации всех описанных в настоящей заявке элементов следует рассматривать как включенные в настоящую заявку, если из контекста не следует иное.

В настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения, если из контекста не требуется иное, подразумевается, что понятие «содержат» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий» включает указанный элемент, целое число или стадию, но не исключает любые другие не указанные элемент, целое число или стадию. Понятие «состоят из» является конкретным вариантом понятия «содержат», из которого исключены любые другие не указанные элемент, целое число или стадия. В контексте настоящего изобретения понятие «содержат» включает понятие «состоят из». Таким образом, под понятие «содержащий» подпадают понятия «включающий», а также «состоящий», например, композиция, «содержащая» X может состоять исключительно из X или может включать дополнительный компонент, например, X + Y.

Употребление понятия в единственном числе и аналогичные ссылки в контексте описания изобретения (прежде всего в контексте формулы изобретения) относятся к его употреблению и в единственном, и во множественном числе, если в настоящем описании не указано иное или если это явно противоречит контексту. Перечисление диапазонов величин в настоящем описании исключительно служит для укорочения метода ссылки индивидуально на каждую отдельную величину, подпадающую под указанный диапазон. Если в настоящем описании не указано иное, то каждая индивидуальная величина включена в описание так как если бы она была индивидуально указана в настоящем описании. Никакой употребляемый в настоящем описании язык не следует рассматривать в качестве указания на какой-либо незаявленный и важный для воплощения изобретения на практике элемент.

Понятие «практически» не исключает «полностью», например, композиция, которая «практически свободна от» Y, может быть полностью свободна от Y. При необходимости слово «практически» может быть опущено в определении, представленном в изобретении.

Понятие «примерно» касательно численного значения x означает $x \pm 10\%$, например, $x \pm 5\%$, или $x \pm 7\%$, или $x \pm 10\%$, или $x \pm 12\%$, или $x \pm 15\%$, или $x \pm 20\%$.

5 Подразумевается, что применяемое в настоящем описание понятие «заболевание» имеет общепринятые синонимы и его можно использовать взаимозаменяемо с понятиями «нарушение» и «состояние» (в качестве медицинского состояния), поскольку все они обозначают аномальное состояние организма животного или человека или одной из его частей, ухудшающее нормальное функционирование, что, как правило, проявляется в виде различных признаков или симптомов и приводит к пониженной продолжительности жизни или ухудшению качества жизни человека или животного.

10 В контексте настоящего описания подразумевается, что «лечение» индивидуума или пациента включает предупреждение, профилактику, ослабление, облегчение симптомов и терапию. Понятия «индивидуум» или «пациент» в настоящем описании используют взаимозаменяемо для обозначения всех млекопитающих, включая человека. Примеры индивидуумов включают человека, крупный рогатый скот, собак, кошек, лошадей, овец, свиней и кроликов. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент представляет собой человека.

20 Дозы часто выражают относительно веса тела. Так, доза, выраженная в виде [г, мг или другая единица]/кг (или г, мг и т.д.), как правило, относится к [г, мг или другая единица] «на кг (или г, мг и т.д.) веса тела», даже, если понятие «вес тела» специально не упоминается.

25 Понятие «связывание» и аналогичные понятия, как правило означают «специфическое связывание», что не включает неспецифическое прилипание.

30 В контексте настоящего описания понятие «антитело» включает различные формы антител, включая (но, не ограничиваясь только ими) полные антитела, фрагменты антител (такие как антигенсвязывающие фрагменты), человеческие антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, рекомбинантные антитела и генетически сконструированные антитела (варианты антител или мутантные антитела), если они сохраняют характерные свойства, предлагаемые в изобретении. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах

осуществления изобретения антитело представляет собой моноклональное антитело. Например, антитело представляет собой человеческое моноклональное антитело.

Как указано выше, понятие «антитело», как правило, включает также
5 фрагменты антител. Фрагменты антител могут сохранять антигенсвязывающую
активность антител. Указанные фрагменты обозначают как
«антигенсвязывающие фрагменты». Антигенсвязывающие фрагменты включают
(но, не ограничиваясь только ими) одноцепочечные антитела, Fab, Fab', F(ab')₂,
Fv или scFv. Фрагменты антител можно получать из антител методами, которые
10 включаю расщепление ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или
расщепление дисульфидных связей с помощью химического восстановления.
Альтернативно этому, фрагменты антител можно получать с помощью
рекомбинации, например, путем клонирования и экспрессии части (фрагмента)
последовательностей тяжелой и/или легкой цепи. Под объем изобретения
15 подпадают также одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv), полученные из тяжелых
и легких цепей антитела, предлагаемого в изобретении. Например, изобретение
включает scFv, содержащий CDR из антитела, предлагаемого в изобретении. Оно
включает также мономеры и димеры тяжелой или легкой цепи, однодоменные
антитела из тяжелых цепей, однодоменные антитела из легких цепей, а также
20 одноцепочечные антитела, например, одноцепочечный Fv, в котором
вариабельные домены тяжелой и легкой цепей объединены с помощью
пептидного линкера. Фрагменты антител, предлагаемые в изобретении, могут
содержаться в различных структурах, известных специалисту в данной области.
Кроме того, последовательности, предлагаемые в изобретении, могут являться
25 компонентом мультиспецифических молекул, в которых последовательности,
предлагаемые в изобретении, таргетируют эпитопы, предлагаемые в
изобретении, а другие области молекулы связываются с другими мишенями.
Хотя в описании, включая формулу изобретения, в некоторых местах понятие
недвусмысленно относится к антигенсвязывающему(им) фрагменту(ам),
30 фрагменту(ам) антител и варианту(ам) и/или производному(ам) антител, следует
понимать, что понятие «антитело» включает все категории антител, а именно,
антигенсвязывающий(ие) фрагмент(ы) антител и вариант(ы) и производное(ые)
антител.

Человеческие антитела хорошо известны в данной области техники (van Dijk M. A. и van de Winkel J. G., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5, 2001, сс. 368-374). Человеческие антитела можно получать также в трансгенных животных (например, мышах), которые могут после иммунизации продуцировать полный спектр или отобранные человеческие антитела в отсутствие эндогенного производства иммуноглобулинов. Перенос массива генов иммуноглобулинов человеческой зародышевой линии в указанную зародышевую мутантную мышиную линию может приводить к производству человеческих антител после контрольного заражения антигеном (см., например, Jakobovits A. и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1993, сс. 2551-2555; Jakobovits A. и др., *Nature*, 362, 1993, сс. 255-258; Bruggemann M. и др., *Year Immunol.* 7, 1993, с. 3340). Человеческие антитела можно получать также в фаговых дисплейных библиотеках (Hoogenboom H. R. и Winter G., *J. Mol. Biol.* 227, 1992, сс. 381-388; Marks J. D. и др., *J. Mol. Biol.* 222, 1991, сс. 581-597). Для получения человеческих моноклональных антител можно применять также методики, описанные у Cole с соавторами и Voerner с соавторами (Cole и др., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, изд-во Alan R. Liss, 1985, с. 77 и Voerner P. и др., *J. Immunol.* 147, 1991, сс. 86-95). В некоторых вариантах осуществления изобретения человеческие моноклональные антитела можно получать с помощью усовершенствованной иммортализации клеток EBV-B согласно методу, описанному у Traggiai E., Becker S., Subbarao K., Kolesnikova L., Uematsu Y., Gismondo M.R., Murphy B.R., Rappuoli R., Lanzavecchia A. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat Med.* 10(8), 2004, сс. 871-875. В контексте настоящего описания понятие «вариабельная область» (вариабельная область легкой цепи (V_L) и вариабельная область тяжелой цепи (V_H)) означает каждую из пары легких и тяжелых цепей, которая непосредственно участвует в связывании антитела с антигеном.

Антитела, предлагаемые в изобретении, могут относиться к любому изотипу (например, IgA, IgG, IgM т.е. тяжелая α -, γ - или μ -цепь). Например, антитело относится к IgG-типу. Антитела IgG-изотипа могут относиться к подклассу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, например, IgG1. Антитела, предлагаемые в изобретении, могут иметь легкую κ - или λ -цепь. В некоторых вариантах

осуществления изобретения антитело относится к IgG1-типу и имеет легкую к-цепь.

Антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получать в очищенной форме. Как правило, антитело может присутствовать в композиции, которая практически свободна от других полипептидов, например, на долю других полипептидов приходится менее чем 90% (мас.%), как правило, менее чем 60% и более предпочтительно менее 50% композиции.

Антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать иммуногенностью в организме человека-хозяина и/или животных-хозяев кроме человека (или гетерологичных хозяев), например, в организме мышей. Например, антитела могут иметь идиотип, иммуногенный в организме животных-хозяев кроме человека, но не в организме человека-хозяина. Антитела, предлагаемые в изобретении, предназначенные для применения на людях, включают антитела, которые нельзя легко выделять из таких хозяев, как мыши, козы, кролики, крысы, приматы кроме человека и т.д., и которые, как правило, нельзя получать путем гуманизации или из мышей после ксенотрансплантации (модель xeno-mice).

В контексте настоящего описания «нейтрализующее антитело» представляет собой антитело, которое может нейтрализовать, т.е. предупреждать, ингибировать, снижать, затруднять или воздействовать на способность патогена иницировать и/или поддерживать инфекцию у хозяина. Понятия «нейтрализующее антитело» и «антитело, которое нейтрализует» или «антитела, которые нейтрализуют» применяют в настоящем описании взаимозаменяемо. Указанные антитела можно применять индивидуально или в комбинации в виде профилактических или терапевтических агентов после приготовления соответствующей препаративной формы, в сочетании с активной вакцинацией, в качестве диагностического инструмента или в качестве инструмента для производства согласно указанному в настоящем описании.

В контексте настоящего описания понятие «мутация» относится к изменению в нуклеотидной последовательности и/или в аминокислотной последовательности по сравнению с референс-последовательностью, например, соответствующей геномной последовательностью. Мутация, например, по сравнению с геномной последовательностью, может представлять собой,

например (встречающуюся в естественных условиях) соматическую мутацию, спонтанную мутацию, индуцированную мутацию, например, мутацию, индуцированную ферментами, химическими веществами или радиацией, или мутацию, полученную с помощью сайтнаправленного мутагенеза (методы молекулярной биологии для получения специфических и преднамеренных изменений в нуклеотидной последовательности и/или в аминокислотной последовательности). Таким образом, следует понимать, что понятия «мутация» или «мутировать» включают также созданную физическим путем мутацию, например, в нуклеотидной последовательности или аминокислотной последовательности. Мутация включает замену, делецию и инсерцию одного или нескольких нуклеотидов или одной или нескольких аминокислот, а также инверсию нескольких последовательных нуклеотидов или аминокислот. Для создания мутации в аминокислотной последовательности мутацию можно интродуцировать в нуклеотидную последовательность, кодирующую указанную аминокислотную последовательность, для экспрессии (рекомбинантного) мутантного полипептида. Мутацию можно создавать, например, путем изменения, например, с помощью сайтнаправленного мутагенеза, кодона молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующего одну аминокислоту, с получением кодона, кодирующего другую аминокислоту, или путем синтеза варианта последовательности, например, на основе знания о нуклеотидной последовательности молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, и путем разработки синтеза молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидную последовательность, которая кодирует вариант полипептида, без необходимости в осуществлении мутации одного или нескольких нуклеотидов молекулы нуклеиновой кислоты.

В тексте настоящей заявки процитировано несколько документов. Каждый из документов, процитированных выше или ниже в настоящем описании (включая все патенты, заявки на патент, научные публикации, спецификации производителя, инструкции и т.д.), полностью включен в настоящее описание в качестве ссылки. Ничто из изложенного в настоящем описании не следует истолковывать как допущение того, что изобретение не имеет права предшествовать такому раскрытию сущности в силу предшествующего изобретения.

Должно быть очевидно, что настоящее изобретение не ограничено конкретными методологиями, протоколами и реагентами, указанными в настоящем описании, которые могут варьировать. Кроме того, должно быть очевидно, что применяемая в настоящем описании терминология не направлена на ограничение объема настоящего изобретения, который может быть ограничен только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, то все технические и научные понятия, применяемые в настоящем описании, имеют общепринятые значения, известные обычному специалисту в данной области.

Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты

10 В настоящее время описаны очень эффективные противомаларийные антитела, специфические в отношении циркумспороzoитного белка (CSP) *Plasmodium falciparum* (Tan J., Sack B.K., Oyen D. и др., A public antibody lineage that potently inhibits malaria infection through dual binding to the circumsporozoite protein. Nat Med. 24(4), 2018, сс. 401–407. doi:10.1038/nm.4513). Авторы
15 указанного исследования продемонстрировали, что наиболее эффективные антитела – включая антитела «MGU10» и «MGH2» – одновременно таргетируют эпитопы в (I) области NANP-повторов CSP и (II) N-концевой области CSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами. Кроме того, в указанном исследовании продемонстрировано, что чрезвычайно высокая
20 эффективность этих антител являлась следствием их двойной специфичности, в то время как антитела, таргетирующие только один из эпитопов CSP, как правило, были менее эффективными. Наиболее эффективные антитела с двойной специфичностью, описанные в указанном исследовании, включают антитела «MGU10» и «MGH2».

25 На их основе при создании настоящего изобретения были созданы варианты последовательностей антител MGU10 и MGH2 путем искусственной интродукции мутаций в CDR или каркасные участки. Таким образом, антитела MGU10 и MGH2 в настоящем описании можно обозначать как «родительские» антитела, а антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, обозначают как
30 варианты или «вариантные» антитела (антитела-варианты) указанных «родительских» антител. Антитела-варианты затем тестировали в отношении их двойной специфичности согласно методу, описанному у Tan с соавторами (Tan J., Sack B.K., Oyen D. и др., A public antibody lineage that potently inhibits malaria

infection through dual binding to the circumsporozoite protein. Nat Med. 24(4), 2018, сс. 401–407. doi:10.1038/nm.4513). Неожиданно было установлено, что антитела-варианты, предлагаемые в настоящем изобретении, с высокой аффинностью таргетируют эпитопы в CSP (область NANP-повторов CSP и N-концевая область CSP, перекрывающая стык между N-концевым доменом и NANP-повторами).

Первым объектом настоящего изобретения является (выделенное) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который содержит (I) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно, или (II) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно; или (III) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно; или (IV) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 и SEQ ID NO: 28 соответственно; или (V) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно.

В целом, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, как правило, содержит (по меньшей мере) три определяющих комплементарность области (CDR) на тяжелой цепи и (по меньшей мере) три CDR на легкой цепи. В целом, определяющие комплементарность области (CDR) представляют собой гипервариабельные участки, присутствующие в вариабельных доменах тяжелых цепей и вариабельных доменах легких цепей. Как правило, CDR тяжелой цепи и

связанной с ней легкой цепи антитела вместе образуют антигенный рецептор.

Как правило, три CDR (CDR1, CDR2 и CDR3) не последовательно расположены в варибельном домене. Поскольку антигенные рецепторы, как правило, состоят из двух варибельных доменов (на двух различных полипептидных цепях, т.е. на

5 тяжелой и легкой цепях: варибельная область тяжелой цепи (VH) и варибельная область легкой цепи (VL)), то, как правило, в каждом антигенном рецепторе присутствуют шесть CDR (тяжелая цепь: CDRH1, CDRH2 и CDRH3; легкая цепь: CDRL1, CDRL2 и CDRL3). Классическая индивидуальная молекула антитела имеет два антигенных рецептора и, следовательно, содержит

10 двенадцать CDR. CDR на тяжелой и/или легкой цепи могут разделяться каркасными участками, где каркасный участок (FR) представляет собой область в варибельном домене, менее «варибельную» по сравнению с CDR. Например, цепь (или каждая цепь соответственно) может состоять из четырех каркасных участков, разделенных тремя CDR.

15 Были определены последовательности тяжелых и легких цепей приведенных в качестве примера антител, предлагаемых в изобретении, которые содержали три различных CDR на тяжелой цепи и три различных CDR на легкой цепи. Положение аминокислот CDR определяли согласно системе нумерации IMGT (IMGT: <http://www.imgt.org/>; cf. Lefranc, M.-P. и др. Nucleic Acids Res. 37, 20 2009, D1006-D1012).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 25 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и варибельную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 30 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; последовательности CDR1, CDR2 и

CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,

идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную

область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых

5 сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 15 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 70% или более (т.е. на 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 29, в которых 20 сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 21 или 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно).

25 Идентичность последовательностей, как правило, рассчитывают относительно всей длины референс-последовательности (т.е. последовательности, указанной в заявке). В контексте настоящего описания процент идентичности можно определять, например, с помощью BLAST, используя задаваемые по умолчанию параметры, предложенные NCBI 30 (Национальный центр биотехнологической информации; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) [матрица Blosum 62; штраф за открытие бреши = 11 и штраф за удлинение бреши = 1].

«Вариант последовательности» имеет измененную последовательность, в которой одна аминокислота или несколько аминокислот в референс-последовательности удалена(ы) или заменена(ы), и/или одна аминокислота или несколько аминокислот встроена(ы) в последовательность аминокислотной референс-последовательности. В результате изменений вариант аминокислотной последовательности имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70% идентичная референс-последовательности. Вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, имеет не более 30 изменений, т.е. любую комбинацию делеций, инсерций или замен на 100 аминокислот референс- последовательности.

В целом, хотя могут иметь место неконсервативные аминокислотные замены, замены, как правило, представляют собой консервативные аминокислотные замены, при которых применяемая для замены аминокислота имеет сходные структурные или химические свойства с соответствующей аминокислотой в референс-последовательности. Например, консервативные аминокислотные замены включают замену одной из алифатических или гидрофобных аминокислот, например, аланина, и валина, лейцина и изолейцина, на другую; замену одной из содержащих гидроксил аминокислот, например, серина и треонина, на другую; замену одного из кислых остатков, например, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты, на другой; замену одного содержащего амид остатка, например, аспарагина и глутамина, на другой; замену одного ароматического остатка, например, фенилаланина и тироизина, на другой; замену одного основного остатка, например, лизина, аргинина и гистидина, на другой; и замену одной из низкомолекулярных аминокислот, например, аланина, серина, треонина, метионина и глицина, на другую.

Инсерции в аминокислотную последовательность включают амино- и/или карбоксиконцевые слияния, имеющие длину от одного остатка до полипептидов, которые содержат сто или более остатков, а также инсерции внутрь последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков. Примеры концевых инсерций включают слияние с N- или C-концом аминокислотной последовательности репортерной молекулы или фермента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную

область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая
5 содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены
10 в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную
15 область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более
20 (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и
25 последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную
30 область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более

(т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 29, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 или 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,

идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 75% или более (т.е. на 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3

легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,

идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 29, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 или 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются
указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и
CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и
SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3
5 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO:
6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое
в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную
область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,
10 идентичную на 80% или более (т.е. на 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%,
89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID
NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит
аминокислотную последовательность, идентичную на 80% или более (т.е. на
81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
15 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются
указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и
CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и
SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3
легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO:
20 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое
в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную
область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,
идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%,
25 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную
область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,
идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%,
94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых
сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности
30 CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ
ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и
CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ
ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 29, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 или 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 85% или более (т.е. на 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,

идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая
15 содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и
20 последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,
25 идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности
30 (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 24 и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 29, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 или 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены

в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 90% или более
10 (т.е. на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в
15 SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID
20 NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и
25 SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID
30 NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99%

или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,

идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются
5 указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит
15 аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3
20 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность,
25 идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 29, в которых сохраняются
указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и
30 CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 или 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно)

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 8, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, идентичную на 95% или более (т.е. на 96%, 97%, 98%, 99% или более) SEQ ID NO: 15, в которых сохраняются указанные выше CDR-последовательности (последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, которые представлены в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; или (II) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (III) переменную область тяжелой цепи,

которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; или (IV) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (V) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (VI) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (VII) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29; или (VIII) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; или (IX) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15.

В настоящем изобретении предложено также антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который содержит (I) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; или (II) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; или (III) переменную

область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (IV) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; или (V) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (VI) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (VII) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15; или (VIII) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; или (X) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15.

Последовательности CDR и VH/VL приведенных в качестве примера антител, предлагаемых в изобретении, а именно: MGU10variant1 (MGU10v1), MGU10variant2 (MGU10v2), MGU10variant3 (MGU10v3), MGU10variant4 (MGU10v4), MGU10variant5 (MGU10v5), MGU10variant6 (MGU10v6), MGU10variant7 (MGU10v7), MGU10variant8 (MGU10v8), MGU10variant9

(MGU10v9) и MGH2variant1 (MGH2v1), и соответствующих им антител дикого типа MGU10 и MGH2, представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1: Последовательности CDR и VH/VL приведенных в качестве примера антител, предлагаемых в изобретении, и соответствующих им референс-антител MGU10 и MGH2.

Название антитела	Тяжелая цепь				Легкая цепь			
	CDR1	CDR2	CDR3	VH	CDR1	CDR2	CDR3	VL
MGU10	1	2	3	7	4	5	6	8
MGU10v1	1	2	3	11	4	5	6	8
MGU10v2	1	2	12	13	4	5	6	8
MGU10v3	1	2	3	7	4	5	14	15
MGU10v4	1	2	12	16	4	5	6	8
MGU10v5	1	2	3	11	4	5	14	15
MGU10v6	1	2	12	13	4	5	14	15
MGU10v7	1	2	12	16	4	5	14	15
MGU10v8	1	2	12	104	4	5	6	8
MGU10v9	1	2	12	104	4	5	14	15
MGH2	17	18	19	24	20	21/22	23	25
MGH2v1	17	18	19	24	20	21/22	28	29

В частности, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент связывается (специфически) со спорозоидами *Plasmodium falciparum*. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может обеспечивать защиту от *Plasmodium (falciparum)*, в частности, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может ингибировать или снижать заражение (симптомы) *Plasmodium (falciparum)*. Так, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может предупреждать, снижать, ингибировать и/или нейтрализовать инфекцию, вызываемую *Plasmodium falciparum*. Более конкретно, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может (специфически) связываться с циркумспорозойтным белком (CSP) *Plasmodium*, таким как циркумспорозойтный белок *Plasmodium falciparum* (PfCSP), имеющим SEQ ID NO: 33.

Иными словами, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент обладает способностью распознавать эпитоп, в частности, эпитоп CSP. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент связывается (специфически) с областью NANP-повторов циркумспорозойтного белка *Plasmodium falciparum* (PfCSP). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его

антигенсвязывающий фрагмент связывается (специфически) с N-концевой областью циркумспороzoитного белка *Plasmodium falciparum*, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами циркумспороzoитного белка. Как правило, антитело, предлагаемое в изобретении, или его

5 антигенсвязывающий фрагмент может быть моноспецифическим касательно его паратопов (т.е. антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать только один единственный вид/тип антигенсвязывающего(их) сайта(ов)); все антигенсвязывающий(ие) сайт(ы) антитела или антигенсвязывающего фрагмента может(гут) иметь одинаковые

10 последовательности CDR или VH/VL) – однако при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может обладать «двойной специфичностью» в отношении эпитопов-мишеней в CSP (т.е. антитело или антигенсвязывающий фрагмент может распознавать два (или большее количество) эпитопов на CSP, в частности, два указанных в настоящем описании эпитопа). Таким образом, один

15 паратоп антител, предлагаемых в изобретении, или их антигенсвязывающих фрагментов может обладать способностью связываться как с областью NANP-повторов PfCSP, так и с N-концевой областью PfCSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами циркумспороzoитного белка. Область NANP-повторов CSP хорошо известна специалистам в данной области.

20 Например, область NANP-повторов CSP может иметь аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34. Например, N-концевая область CSP, перекрывающая стык между N-концевым доменом и NANP-повторами циркумспороzoитного белка, может иметь аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35 или 105. Таким образом,

25 антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может связываться (специфически) с пептидом, имеющим SEQ ID NO: 34, и/или пептидом, имеющим SEQ ID NO: 35 или 105.

Стандартные методы оценки связывания антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающего фрагмента известны

30 специалистам в данной области и включают, например, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ). Например, стандартный ELISA можно осуществлять следующим образом: планшеты для ELISA можно сенсibilизировать с помощью белка/комплекса/частицы, которые связываются с

антителом, подлежащим тестированию, используя их в достаточном количестве (например, 1 мкг/мл). Например, для тестирования связывания с CSP или его указанным выше эпитопом можно использовать белок CSP (например, SEQ ID NO: 33) и/или его фрагменты/эпитопы (например, пептиды, имеющие SEQ ID NO: 34 или 35/105). Планшеты для ELISA можно сенсibilизировать непосредственно или косвенно (например, сначала покрывая планшеты авидином и инкубируя их после этого с биотинилированными белком/комплексом/частицей, с которыми связывается подлежащее тестированию антитело). После первой стадии сенсibilизации (авидин или непосредственно белок/комплекс/частица, с которыми связывается подлежащее тестированию антитело), планшеты можно блокировать, например, с помощью 1% (мас./об.) раствора бычьего сывороточного альбумина (БСА) в ЗФР. Перед инкубацией сенсibilизированных планшетов с подлежащим тестированию антителом их можно промывать. Для определения, например, величин EC_{50} , планшеты, как правило, инкубируют с взятым в различных концентрациях антителом, подлежащим тестированию («титрование»). Связывание антитела можно выявлять, например, используя козий античеловеческий IgG, например, сшитый со щелочной фосфатазой. Затем планшеты можно промывать, добавлять требуемый субстрат (например, *p*-NPP) и планшеты можно считывать, например, при длине волны 405 нм, определяя величины оптической плотности. Относительные аффинности связывания антител можно определять, измеряя концентрацию антитела, необходимую для достижения 50% от максимального связывания при насыщении (EC_{50}). Величины EC_{50} можно рассчитывать путем интерполяции кривых связывания после подгонки по методу четырехпараметрической нелинейной регрессии с переменной крутизной наклона. Конкретный пример указанного ELISA приведен в примере 2, его можно осуществлять (практически таким же образом) также с использованием других антител или антигенсвязывающих фрагментов.

В некоторых вариантах осуществления антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент имеет величину EC_{50} , характеризующую связывание с CSP (например, SEQ ID NO: 33), например, с его фрагментом/эпитопом (например, SEQ ID NO: 34 и/или 35/105), составляющую менее 10^3 нг/мл, например, менее 200 или 100 нг/мл. Например, антитело,

предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может иметь величину EC_{50} , характеризующую связывание с пептидом, имеющим SEQ ID NO: 34, или связывание с пептидом, имеющим SEQ ID NO: 35 или 105, составляющую менее 10^3 нг/мл, например, менее 200 или 100 нг/мл. Более конкретно, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может иметь величину EC_{50} , характеризующую связывание с пептидом, имеющим SEQ ID NO: 34, или связывание с пептидом, имеющим SEQ ID NO: 35 или 105, составляющую менее 30 нг/мл. Например, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может иметь величину EC_{50} , характеризующую связывание с пептидом, имеющим SEQ ID NO: 34, составляющую менее 29 нг/мл (например, менее 28 или 27 нг/мл), или величину EC_{50} , характеризующую связывание с пептидом, имеющим SEQ ID NO: 35 или 105, составляющую менее 26 нг/мл (например, менее 23 или 21 нг/мл).

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит переменную область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (VH), которая кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей ген (сегмент) генов семейства VH3, например, ген (сегмент) VH3-30.

Для изучения и количественной оценки инфективности вируса (или «нейтрализации») в лабораторных условиях специалисту в данной области известны различные стандартные «анализы нейтрализации». Для анализа нейтрализации вирусы животных, как правило, размножают в клетках или клеточных линиях. Например, при осуществлении анализа нейтрализации культивируемые клетки можно инкубировать с фиксированным количеством спорозоитов *Plasmodium falciparum* в присутствии (или в отсутствии) подлежащего тестированию антитела. Для считывания данных можно применять, например, проточную цитометрию. Альтернативно этому, можно использовать также другие методы считывания данных.

В некоторых случаях антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может снижать скользящую подвижность спорозоитов *Plasmodium*. Спорозоиты *Plasmodium* попадают через укусы

комаров в кожу позвоночного-хозяина. Перед проникновением спорозоитов в кровотоки они быстро продвигаются через дерму под действием актомиозиновой (актомиозиновой) системы с использованием формы локомоции, которую называют «скользящей подвижностью». Таким образом, подвижность спорозоитов является имеющей решающее значение предпосылкой для трансмиссии паразита и успешного заражения позвоночного-хозяина.

Скользкую подвижность спорозоитов можно оценивать с помощью анализов *in vitro*, в которых спорозоиту дают скользить по плоской поверхности, например, по стеклянной поверхности. Следы скольжения спорозоитов можно визуализировать, нанося на поверхность антитело к CSP, которое выявляет CSP, выделенный спорозоитами в процессе скольжения. Само антитело к CSP может быть меченым (например, биотином) или можно применять вторичное меченое антитело против антитела к CSP для визуализации следов. Для оценки воздействия соединений на скольжение спорозоитов спорозоиты можно предварительно инкубировать с тестируемыми соединениями перед тем, как давать им осуществлять скольжение. Подробные протоколы анализов скольжения известны в данной области и описаны, например, в примере 4 или у Prinz H. L., Sattler J. M. и Frischknecht F., Plasmodium Sporozoite Motility on Flat Substrates. Bio-protocol 7, 2017, e2395. Кроме того, можно применять технологии визуализации *ex vivo*, созданные для ткани человека, для определения скользящей подвижности спорозоитов, например, описанные у Winkel B.M.F., de Korne C.M., van Oosterom M.N. и др., Quantification of wild-type and radiation attenuated Plasmodium falciparum sporozoite motility in human skin. Sci Rep 9, 2019, с. 13436. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент снижает скользящую подвижность спорозоитов *Plasmodium* в большей степени, чем родительское антитело MGU10 или MGH2 соответственно. Это можно легко определять путем непосредственного сравнения воздействий родительского антитела (MGU10 или MGH2) и его антитела-варианта (или его антигенсвязывающего фрагмента), предлагаемого в настоящем изобретении, с использованием одного и того же анализа скользящей подвижности, например, описанного в примере 4.

В некоторых случаях антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может снижать траверсирование клетки спорозитами *Plasmodium*. Спорозиты могут двигаться к печени, они могут проникать и находиться внутри временных вакуолей в клетке-хозяине, этот процесс известен как траверсирование клетки. Траверсирование позволяет спорозитам пересекать клеточные барьеры и ускользать от иммунного ответа хозяина, что представляет собой имеющую решающее значение предпосылку для успешного заражения позвоночного-хозяина.

Траверсирование клетки спорозитами можно оценивать с помощью анализов *in vitro*, при осуществлении которых спорозиты инкубируют с клетками-хозяевами в совместной культуре. Для визуализации можно применять различные (например, флуоресцентные) метки, например, в совместной культуре, или спорозиты можно предварительно инкубировать с меткой (например, согласно методу, описанному в примере 5). Альтернативно этому, можно применять генетически модифицированные штаммы *Plasmodium*, которые экспрессируют, например, флуоресцентные метки. Для оценки воздействия соединений на траверсирование спорозиты можно предварительно инкубировать с тестируемыми соединениями перед их совместным культивированием с клетками-хозяевами. Подробные протоколы анализов траверсирования известны в данной области и описаны, например, в примере 5; у Schleicher T.R., Yang J., Freudzon M. и др., A mosquito salivary gland protein partially inhibits Plasmodium sporozoite cell traversal and transmission. Nat Commun 9, 2018, с. 2908; или у Sinnis P., De La Vega P., Coppi A., Krzych U. и Mota M. M., Quantification of sporozoite invasion, migration, and development by microscopy and flow cytometry. Methods in molecular biology (изд-во Clifton, N.J.), 923, 2013, сс. 385–400. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент снижает траверсирование клеток спорозитами *Plasmodium* в большей степени, чем родительское антитело MGU10 или MGH2 соответственно. Это можно легко определять путем непосредственного сравнения воздействий родительского антитела (MGU10 или MGH2) и его антитела-варианта (или его антигенсвязывающего фрагмента), предлагаемого в настоящем изобретении, с

использованием одного и того же анализа траверсирования, например, описанного в примере 5.

В некоторых случаях антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может снижать инвазию и/или созревание спорозоитов *Plasmodium*. Спорозоитная инвазия гепатоцитов и последующее созревание с образованием экзоэритроцитарных форм представляют собой имеющую важное значение стадию в развитии малярийной инфекции.

Инвазию и/или созревание спорозоитов можно оценивать с помощью анализов *in vitro*, при осуществлении которых спорозоиты инкубируют с клетками-хозяевами (например, гепатоцитами). Для визуализации можно применять различные (например, флуоресцентные) метки (например, описанные в примере 3). Альтернативно этому, можно применять генетически модифицированные штаммы *Plasmodium*, которые экспрессируют, например, флуоресцентные метки. Для оценки воздействия соединений на инвазию и/или созревание спорозоитов можно предварительно инкубировать с тестируемыми соединениями перед их совместным культивированием с клетками-хозяевами. Подробные протоколы анализов инвазии/созревания спорозоитов известны в данной области и описаны, например, в примере 3; у Kaushansky A., Rezakhani N., Mann H. и Kappe, S. H., Development of a quantitative flow cytometry based assay to assess infection by *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Molecular and biochemical parasitology* 183, 2012, сс. 100-103; у Rodríguez-Galán A, Salman A.M., Bowyer G., Collins K.A., Longley R.J., Brod F., Ulaszewska M., Ewer K.J., Janse C.J., Khan S.M., Hafalla J.C., Hill A.V.S., Spencer A.J., An in vitro assay to measure antibody-mediated inhibition of *P. berghei* sporozoite invasion against *P. falciparum* antigens. *Sci Rep* 5;7(1), 2017, с. 17011; или у Sinnis P., De La Vega P., Coppi A., Krzych U., и Mota M. M., Quantification of sporozoite invasion, migration, and development by microscopy and flow cytometry. *Methods in molecular biology* (изд-во Clifton, N.J.), 923, 2013, сс. 385–400. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент снижает инвазию/созревание спорозоитов *Plasmodium* в большей степени, чем родительское антитело MGU10 или MGH2 соответственно. Это можно легко определять путем непосредственного сравнения воздействий родительского антитела (MGU10 или MGH2) и его

антитела-варианта (или его антигенсвязывающего фрагмента), предлагаемого в настоящем изобретении, с использованием одного и того же анализа инвазии/созревания, например, описанного в примере 3.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может обладать повышенной стабильностью по сравнению с родительским антителом MGU10 или MGH2 соответственно. Должно быть очевидно, что для сравнения антитело-вариант, предлагаемое в изобретении, и родительское антитело тестируют в одинаковых условиях (т.е. одновременно). Например, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может обладать 10 повышенной стабильностью по сравнению с родительским антителом MGU10 или MGH2 соответственно при pH ниже 6, например, при pH 5,5 или 5,6. Для этой цели, например, можно хранить антитела в буфере, содержащем 50мМ Na-ацетат и 50мМ NaCl, при pH 5,5. Кроме того, антитела для оценки их 15 стабильности можно подвергать тепловому стрессу, например, примерно при 40°C. Изучение стабильности, как правило, продолжают в течение по меньшей мере нескольких дней, например, в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или большего количества дней. В некоторых случаях стабильность оценивают в течение 14 или 15 дней.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в изобретении, представляет собой моноклональное антитело. Например, антитело, предлагаемое в изобретении, представляет собой человеческое моноклональное 25 антитело.

Антитела, предлагаемые в изобретении, могут относиться к любому изотипу (например, IgA, IgG, IgM, т.е. иметь тяжелую α -, γ - или μ -цепь). Например, антитело может относиться к IgG-типу. В пределах IgG-изотипа антитела могут относиться к подклассу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, например, 30 IgG1. Антитела, предлагаемые в изобретении, могут иметь легкую κ - или λ -цепь. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело имеет легкую лямбда- или каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело относится к IgG1-типу и имеет легкую лямбда- или каппа-цепь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело относится к человеческому IgG1-типу. Антитело может иметь любой аллотип. Понятие «аллотип» относится к аллельной вариации, характерной для IgG-подклассов. Например, антитело может относиться к аллотипу G1m1 (или G1m(a)), аллотипу G1m2 (или G1m(x)), аллотипу G1m3 (или G1m(f)), и/или аллотипу G1m17 (или Gm(z)). Аллотипы G1m3 и G1m17 локализованы в одном положении в СН1-домене (положение 214 согласно EU-нумерации). G1m3 соответствует R214 (EU), а G1m17 соответствует K214 (EU). Аллотип G1m1 локализован в СН3-домене (в положениях 356 и 358 (EU)) и соответствует заменам E356D и M358L. Аллотип G1m2 относится к замене аланина в положении 431 (EU) на глицин. Аллотип G1m1 может быть объединен, например, с аллотипом G1m3 или G1m17. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело относится к аллотипу G1m3 без G1m1 (G1m3,-1). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело имеет аллотип G1m17,1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело имеет аллотип G1m3,1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело относится к аллотипу G1m17 без G1m1 (G1m17,-1). Необязательно указанные аллотипы могут быть объединены (или не объединены) с аллотипом G1m2, G1m27 или G1m28. Например, антитело может иметь аллотип G1m17,1,2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит Fc-фрагмент. Fc-фрагмент может иметь происхождение из человеческого антитела, например, из человеческого IgG1, IgG2, IgG3 и/или IgG4, например, человеческого IgG1.

В контексте настоящего описания понятие «Fc-фрагмент» относится к последовательности, полученной из части тяжелой цепи иммуноглобулина, начинающейся в шарнирной области непосредственно за сайтом расщепления папаином (например, остаток 216 в нативном IgG, с учетом того, что первый остаток константной области тяжелой цепи находится в положении 114) и заканчивающейся на С-конце тяжелой цепи иммуноглобулина. Таким образом, Fc-фрагмент может представлять собой полный Fc-фрагмент или его часть (например, домен). Полный Fc-фрагмент содержит по меньшей мере шарнирный домен, СН2-домен и СН3-домен (например, аминокислотные положения 216-446

(EU)). Дополнительный остаток лизина (K) иногда присутствует в самом крайнем положении С-конца Fc-фрагмента, но часто он отщеплен в зрелом антителе.

5 Каждое из аминокислотных положений в Fc-фрагменте в настоящем описании нумеровали согласно принятой в данной области системе EU-нумерации Кэбота, см., например, Kabat и др., в «Sequences Proteins of Immunological Interest», U.S. Dept. Health and Human Services, 1983 и 1987. Понятия «EU-индекс» или «EU-индекс согласно Кэботу², или «EU-нумерация» относятся к EU-нумерации антител (Edelman G.M., Cunningham B.A., Gall W.E., 10 Gottlieb P.D., Rutishauser U., Waxdal M.J., The covalent structure of an entire gammaG immunoglobulin molecule. Proc Natl Acad Sci U S A.63(1), 1969, сс. 78-85; Kabat E.A., National Institutes of Health (U.S.) Office of the Director, «Sequences Proteins of Immunological Interest», 5-ое изд., Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 15 1991, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки).

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в контексте настоящего изобретения Fc-фрагмент содержит по меньшей мере один из следующих компонентов: шарнирный (например, верхнюю, среднюю и/или нижнюю шарнирную область) домен, CH2-домен, CH3-домен или их вариант, 20 часть или фрагмент. Fc-фрагмент может содержать по меньшей мере шарнирный домен, CH2-домен или CH3-домен. Fc-фрагмент может представлять собой полный Fc-фрагмент. Fc-фрагмент может содержать также одну или несколько аминокислотных инсерций, делеций или замен относительно встречающегося в естественных условиях Fc-фрагмента. Например, по меньшей мере один шарнирный домен, CH2-домен или CH3-домен (или его часть) может быть 25 удален в результате делеции. Например, Fc-фрагмент может содержать или состоять из: (I) шарнирного домена (или его участка), слитого с CH2-доменом (или его участком), (II) шарнирного домена (или его участка), слитого с CH3-доменом (или его участком), (III) CH2-домена (или его участка), слитого с CH3-доменом (или его участком), (IV) шарнирного домена (или его участка), (V) 30 CH2-домена (или его участка) или (VI) CH3-домена или его участка.

Обычному специалисту в данной области должно быть очевидно, что Fc-фрагмент можно модифицировать так, чтобы он отличался по аминокислотной

последовательности от полного Fc-фрагмента встречающейся в естественных условиях молекулы иммуноглобулина, сохраняя при этом по меньшей мере одну из требуемых функций, присущих встречающемуся в естественных условиях Fc-фрагменту. Указанные функции включают связывание с Fc-рецептором (FcR), модуляцию времени полужизни антитела, ADCC-функцию, связывание с белком А, связывание с белком G и связывание комплемента. Участки встречающихся в естественных условиях Fc-фрагментов, которые ответственны и/или имеют решающее значение для указанных функций, хорошо известны специалистам в данной области.

10 Например, для активации каскада комплемента C1q связывается по меньшей мере с двумя молекулами IgG1 или одной молекулой IgM, присоединяясь к антигенной мишени (Ward E. S. и Ghetie V., *Ther. Immunol.* 2, 1995, сс. 77-94). У Burton D. R. (*Mol. Immunol.* 22, 1985, сс. 161-206) описано, что область тяжелой цепи, содержащая аминокислотные остатки 318-337, участвует в фиксации комплемента. Duncan A. R. и Winter G. (*Nature* 332, 1988, сс. 738-740) с использованием сайтнаправленного мутагенеза установили, что Glu318, Lys320 и Lys322 образуют сайт связывания с C1q. Роль остатков Glu318, Lys320 и Lys322 в связывании C1q подтверждена способностью короткого синтетического пептида, содержащего эти остатки, ингибировать опосредуемый комплементом лизис.

20 Например, связывание FcR может опосредоваться взаимодействием Fc-фрагмента (антитела) с Fc-рецепторами (FcR), которые представляют собой специализированные рецепторы клеточной поверхности на гематopoэтических клетках. Fc-рецепторы принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов, и, как было установлено, опосредуют как удаление покрытых антителом патогенов путем фагоцитоза иммунных комплексов, так и лизис эритроцитов и различных других клеточных мишеней (например, опухолевых клеток), покрытых соответствующим антителом, через антитело-обусловленную клеточнозависимую цитотоксичность (ADCC; Van de Winkel J. G. и Anderson C. L., *J. Leukoc. Biol.* 49, 1991, сс. 511-524). FcR различаются по их специфичности в отношении классов иммуноглобулинов; Fc-рецепторы для антител IgG-типа обозначают как Fc γ R, для IgE как Fc ϵ R, для IgA как Fc α R и т.д., а неонатальные Fc-рецепторы обозначают как FcRn. Связывание с Fc-рецепторами описано,

например, у Ravetch J. V. и Kinet J. P., *Annu. Rev. Immunol.* 9, 1991, сс. 457-492; Capel P. J. и др., *Immunomethods* 4, 1994, сс. 25-34; de Haas, M. и др., *J Lab. Clin. Med.* 126, 1995, сс. 330-341; и Gessner J. E. и др., *Ann. Hematol.* 76, 1998, сс. 231-248.

5 Перекрестное сшивание рецепторов с Fc-доменом нативных антител IgG-
типа (FcγR) запускает широкое разнообразие эффекторных функций, включая
фагоцитоз, антитело-обусловленную клеточнозависимую цитотоксичность и
высвобождение медиаторов воспаления, а также клиренс иммунных комплексов
и регуляцию производства антител. Таким образом, Fc-фрагмент может
10 обеспечивать перекрестное сшивание рецепторов (FcγR). У человека
охарактеризовано три класса FcγR, которые представляют собой: (I) FcγRI
(CD64), который связывается с высокой аффинностью с мономерным IgG и
экспрессируется на макрофагах, моноцитах, нейтрофилах и эозинофилах; (II)
FcγRII (CD32), который связывается с входящим в комплекс IgG со средней или
15 низкой аффинностью, отличается широкой экспрессией, в частности, на
лейкоцитах, как известно, играет основную роль в обусловленном антителами
иммунитете, и который можно подразделять на FcγRIIA, FcγRIIB и FcγRIIC,
осуществляющие различные функции в иммунной системе, но связывающиеся с
аналогичной низкой аффинностью с IgG-Fc, и эктодомены этих рецепторов
20 являются высоко гомологичными; и (III) FcγRIII (CD16), который связывается с
IgG с аффинностью от средней до низкой и присутствует в виде двух типов:
FcγRIIIA, который обнаружен на NK-клетках, макрофагах, эозинофилах и
некоторых моноцитах и Т-клетках и опосредует ADCC, и FcγRIIIB, который
отличается высоким уровнем экспрессии на нейтрофилах. FcγRIIA обнаружен на
25 многих клетках, участвующих в цитолизе (например, макрофаги, моноциты,
нейтрофилы), и, вероятно, может активировать процесс цитолиза. FcγRIIB,
вероятно, играет роль в процессах ингибирования, и он обнаружен на В-клетках,
макрофагах и тучных клетках и эозинофилах. Важно отметить, что 75% всех
FcγRIIB присутствует в печени (Ganesan L. P. и др., *FcγRIIb on liver sinusoidal
endothelium clears small immune complexes. Journal of Immunology* 189, 2012, сс.
30 4981–4988). FcγRIIB экспрессируется в большом количестве в печеночном
синусоидальном эндотелии, который обозначают как LSEC, и в клетках Купфера
в печени, при этом, следует отметить, что LSEC являются основным местом

клиренса небольших иммунных комплексов (Ganesan L. P. и др., FcγRIIb on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes. *Journal of Immunology* 189, 2012, сс. 4981–4988).

Таким образом, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, предлагаемые в изобретении, могут обладать способностью связываться с FcγRIIb, например, антитела, содержащие Fc-фрагмент, связывающийся с FcγRIIb, в частности, Fc-область, например, антитела IgG-типа. Кроме того, можно создавать Fc-фрагмент с повышенной способностью связываться с FcγRIIb путем интродукции мутаций S267E и L328F согласно методу, описанному у Chu S. Y. и др., *Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies. Molecular Immunology* 45, 2008, сс. 3926–3933. Тем самым можно повышать клиренс иммунных комплексов (Chu S. и др., *Accelerated Clearance of IgE In Chimpanzees Is Mediated By Xmab7195, An Fc-Engineered Antibody With Enhanced Affinity For Inhibitory Receptor FcγRIIb. Am J Respir Crit, American Thoracic Society International Conference Abstracts*, 2014). Таким образом, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, предлагаемые в изобретении, могут содержать сконструированный Fc-фрагмент с мутациями S267E и L328F, в частности, согласно методу, описанному у Chu, S. Y. и др., *Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies. Molecular Immunology* 45, 2008, сс. 3926–3933.

На В-клетках, вероятно, его функция состоит в подавлении дополнительного производства иммуноглобулинов и переключении изотипа, что известно, например, для IgE-класса. На макрофагах действие FcγRIIb состоит в ингибировании фагоцитоза, опосредуемого через FcγRIIA. На эозинофилах и тучных клетках b-форма может способствовать подавлению активации этих клеток через связывание IgE с его индивидуальным рецептором.

Что касается FcγRI-связывания, то модификация в нативном IgG по меньшей мере одного из остатков E233-G236, P238, D265, N297, A327 и P329 снижает связывание с FcγRI. Замена в IgG1 и IgG4 в положениях 233-236 на остатки IgG2 снижает связывание с FcγRI в 10^3 раз и элиминирует ответ человеческих моноцитов на сенсibilизированные антителом эритроциты

(Armour K. L. и др., Eur. J. Immunol. 29, 1999, сс. 2613-2624). Что касается FcγRII-связывания, то пониженное связывание с FcγRIIA обнаружено, например, в случае мутации в IgG по меньшей мере одного из остатков E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, R292 и K414. Что касается FcγRIII-связывания, то пониженное связывание с FcγRIIIA обнаружено, например, в случае мутации по меньшей мере одного из остатков E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, S239, E269, E293, Y296, V303, A327, K338 и D376. Картирование сайтов связывания с Fc-рецепторами на человеческом IgG1, указанные выше сайты мутации и методы оценки связывания с FcγRI и FcγRIIA описаны у Shields R. L. и др., J. Biol. Chem. 276, 2001, сс. 6591-6604. Например, единичная (S239D или I332E), двойная (S239D/I332E) и тройная (S239D/I332E/A330L) мутации повышали аффинность в отношении человеческого FcγRIIIa. Кроме того, добавление мутации G236A к S239D/I332E не только повышало соотношение FcγRIIIa:FcγRIIb, но также увеличивало связывание с FcγRIIIa. Таким образом, мутации G236A/S239D/A330L/I332E описаны для повышения сродства с FcγRIIIa и FcγRIIIa.

Что касается связывания с имеющим очень важное значение FcγRII, то две области нативного IgG Fc, вероятно имеют решающее значение для взаимодействия FcγRII и IgG, а, именно: (I) нижняя шарнирная область IgG Fc, в частности, аминокислотные остатки L, L, G, G (234 – 237, EU-нумерация), и (II) область, примыкающая к CH2-домену IgG Fc, в частности петля и цепи в верхнем CH2-домене, примыкающем к нижней шарнирной области, например, в области P331 (Wines B.D. и др., J. Immunol. 164, 2000, сс. 5313–5318). Кроме того, FcγRI, вероятно, связывается с тем же сайтом на IgG Fc, в то время как FcRn и белок А связываются с другим сайтом на IgG Fc, который, вероятно, представляет собой поверхность раздела CH2-CH3 (Wines B.D. и др., J. Immunol. 164, 2000, сс. 5313–5318).

Например, Fc-фрагмент может содержать или состоять по меньшей мере из одного участка Fc-фрагмента, который, как известно в данной области, требуется для FcRn-связывания или для удлинения времени полужизни. В альтернативном или дополнительном варианте Fc-фрагмент антитела, предлагаемого в изобретении, содержит по меньшей мере известный в данной области участок, который требуется для связывания белка А, и/или Fc-фрагмент

антитела, предлагаемого в изобретении, содержит по меньшей мере участок Fc-молекулы, который, как известно в данной области, требуется для связывания белка G. Fc-фрагмент может содержать по меньшей мере участок, который, как известно в данной области, требуется для FcγR-связывания. Таким образом, как

5 изложено выше, Fc-фрагмент может содержать по меньшей мере (I) нижнюю шарнирную область нативного IgG Fc, в частности, аминокислотные остатки L, L, G, G (234–237, EU-нумерация), и (II) область, примыкающую к CH2-домену нативного IgG Fc, в частности петлю и цепи в верхнем CH2-домене, примыкающем к нижней шарнирной области, например, в области P331,

10 например, в области, состоящей по меньшей мере из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательно расположенных аминокислот в верхнем CH2-домене в нативном IgG Fc вокруг P331, например, между аминокислотами 320 и 340 (EU-нумерация) нативного IgG Fc.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит Fc-область. В контексте настоящего описания понятие «Fc-область» относится к участку иммуноглобулина, образованному двумя или

15 большим количеством Fc-фрагментов тяжелых цепей антитела. Например, Fc-область может представлять собой мономерную или «одноцепочечную» Fc-область (т.е. scFc-область). Одноцепочечные Fc-области состоят из Fc-фрагментов, сцепленных в одной полипептидной цепи (например, кодируемой одной непрерывной нуклеотидной последовательностью). Примеры scFc-областей описаны в WO 2008/143954 A2. Fc-область может быть димерной.

20 «Димерная Fc-область» или «dcFc» относится к димеру, образованному Fc-фрагментами двух различных тяжелых цепей иммуноглобулина. Димерная Fc-область может быть гомодимерной, состоящей из двух идентичных Fc-фрагментов (например, Fc-область встречающегося в естественных условиях иммуноглобулина) или гетеродимерной, состоящей из двух неидентичных Fc-фрагментов.

30 Fc-фрагменты Fc-области могут относиться к одному или различным классам и/или подклассам. Например, Fc-фрагменты могут иметь происхождение из иммуноглобулина (например, человеческого иммуноглобулина) подкласса IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Fc-фрагменты Fc-

области могут относиться к одному классу или подклассу. Однако Fc-область (или один или несколько Fc-фрагментов Fc-области) может также быть химерной, при этом химерная Fc-область может содержать Fc-фрагменты, имеющие происхождение из различных классов и/или подклассов

5 иммуноглобулинов. Например, по меньшей мере два из Fc-фрагментов димерной или одноцепочечной Fc-области могут иметь происхождение из различных классов и/или подклассов иммуноглобулинов. В дополнительном или альтернативном варианте химерные Fc-области могут содержать один или несколько химерных Fc-фрагментов. Например, химерная Fc-область или

10 химерный Fc-фрагмент может содержать один или несколько участков, имеющих происхождение из иммуноглобулина первого подкласса (например, подкласса IgG1, IgG2 или IgG3), а остальная часть Fc-области или фрагмента относится к другому подклассу. Например, Fc-область или фрагмент полипептида Fc может содержать CH2- и/или CH3-домен из иммуноглобулина

15 первого подкласса (например, подкласса IgG1, IgG2 или IgG4) и шарнирную область из иммуноглобулина второго подкласса (например, подкласса IgG3). Например, Fc-область или фрагмент может содержать шарнир и/или CH2-домен имеющий происхождение из иммуноглобулина первого подкласса (например, подкласса IgG4) и CH3-домен из иммуноглобулина второго подкласса

20 (например, подкласса IgG1, IgG2 или IgG3). Например, химерная Fc-область может содержать Fc-фрагмент (например, полный Fc-фрагмент) из иммуноглобулина первого подкласса (например, подкласса IgG4) и Fc-фрагмент из иммуноглобулина второго подкласса (например, подкласса IgG1, IgG2 или IgG3). Например, Fc-область или фрагмент может содержать CH2-домен из

25 иммуноглобулина IgG4 и CH3-домен из иммуноглобулина IgG1. Например, Fc-область или фрагмент может содержать CH1-домен и CH2-домен из молекулы IgG4 и CH3-домен из молекулы IgG1. Например, Fc-область или фрагмент может содержать часть CH2-домена из антитела конкретного подкласса, например, EU-положения 292-340 в CH2-домене. Например, Fc-область или фрагмент может

30 содержать аминокислотные положения 292-340 CH2, имеющего происхождение из фрагмента IgG4, а остальную часть CH2, имеющую происхождение из фрагмента IgG1 (альтернативно этому, 292-340 CH2 может иметь происхождение

из фрагмента IgG1, а остальная часть CH2 может иметь происхождение из фрагмента IgG4).

Кроме того, Fc-область или фрагмент может (в дополнительном или альтернативном варианте), например, содержать химерную шарнирную область.

5 Например, химерный шарнир может иметь происхождение, например, частично, из молекулы IgG1, IgG2 или IgG4 (например, верхняя и нижняя шарнирные последовательности) и частично, из молекулы IgG3 (например, средняя шарнирная последовательность). В другом примере Fc-область или фрагмент может содержать химерный шарнир, имеющий происхождение частично из

10 молекулы IgG1 и частично из молекулы IgG4. В другом примере химерный шарнир может содержать верхний и нижний шарнирные домены из молекулы IgG4 и средний шарнирный домен из молекулы IgG1. Указанный химерный шарнир можно создавать, например, путем интродукции замены на пролин (Ser228Pro) в EU-положение 228 в среднем шарнирном домене шарнирной

15 области IgG4. В других вариантах осуществления изобретения химерный шарнир может содержать аминокислоты в EU-положениях 233-236 из антитела IgG2-подкласса и/или мутацию Ser228Pro, при этом остальные аминокислоты шарнира имеют происхождение из антитела IgG4-подкласса (например, химерный шарнир, имеющий последовательность ESKYGPPCPPCPAPPVAGP).

20 Кроме того, химерные шарниры, которые можно использовать в Fc-фрагменте антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, описаны в US 2005/0163783 A1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Fc-фрагмент или Fc-область содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

25 имеющей происхождение из последовательности человеческого иммуноглобулина (например, из Fc-области или Fc-фрагмента из молекулы человеческого IgG). Однако полипептиды могут содержать одну или несколько аминокислот из млекопитающих других видов. Например, в полипептиды, являющиеся объектом изобретения, может быть включен Fc-фрагмент приматов

30 или сайт связывания приматов. Альтернативно этому в Fc-фрагменте или Fc-области могут присутствовать одна или несколько мышинных аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит, в частности, помимо описанного выше Fc-

фрагмента, другие участки, имеющие происхождение из константной области, в частности, из константной области IgG, такой как константная область (человеческого) IgG1. Антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, может содержать, в частности, помимо описанного выше Fc- фрагмента, все другие
5 участки константных областей, в частности, все другие участки константных областей IgG (такого как (человеческий) IgG1).

Примерами последовательностей константных областей являются аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 30–32. Например, аминокислотная последовательность CH1-CH2-CH3 IgG1 представляет собой
10 последовательность SEQ ID NO: 30 или вариант последовательности (включающий, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или большее количество мутаций), последовательность которого идентична по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99%. В
15 некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислотная последовательность CH1-CH2-CH3 IgG1 может представлять собой последовательность SEQ ID NO: 103 или вариант последовательности (включающий, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или большее количество мутаций), последовательность которого идентична по меньшей мере на 70%, по
20 меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99%, в котором может(гут) сохраняться мутация(и) M428L и/или N434S.

Как указано выше, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, может содержать (полную) Fc-область, имеющую происхождение из
25 человеческого IgG1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит, в частности, помимо (полной) Fc-области, имеющей происхождение из человеческого IgG1, также все другие участки константных областей IgG, такие как все другие участки константных областей (человеческого) IgG1.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит (полный/полную) Fc-фрагмент/Fc-область, в котором взаимодействие/связывание с FcR не нарушено. В целом, связывание антитела с Fc-рецептором можно оценивать различными методами, известными

специалистам в данной области, такими как ELISA (Hessell A.J., Hangartner L., Hunter M., Havenith C.E.G, Beurskens F.J., Bakker J.M., Lanigan C.M. S, Landucci G., Forthal D.N., Parren P.W.H. I и др., Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. Nature 449, 2007, сс. 101–104; Grevys A., Bern M., Foss S., Bratlie D.B., Moen A., Gunnarsen K.S., Aase A, Michaelsen T.E., Sandlie I., Andersen J.T., Fc Engineering of Human IgG1 for Altered Binding to the Neonatal Fc Receptor Affects Fc Effector Functions. 194, 2015, сс. 5497–5508) или проточная цитометрия (Perez L.G., Costa M.R., Todd C.A., Haynes B.F., Montefiori D.C., Utilization of immunoglobulin G Fc receptors by human immunodeficiency virus type 1: a specific role for antibodies against the membrane-proximal external region of gp41. J Virol 83, 2009, сс. 7397–7410; Piccoli L., Campo I., Fregni C.S., Rodriguez B.M.F, Minola A., Sallusto F., Luisetti M., Corti D., Lanzavecchia A., Neutralization and clearance of GM-CSF by autoantibodies in pulmonary alveolar proteinosis. Nat Commun 6, 2015, сс. 1–9).

В целом, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, может быть гликозилированным. N-сцепленные гликаны, присоединенные к CH2-домену тяжелой цепи, например, могут влиять на связывание с C1q и FcR, поскольку гликозилированные антитела имеют более низкую аффинность к этим рецепторам. Таким образом, CH2-домен Fc-фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, может содержать одну или несколько мутаций, в результате которых гликозилированный остаток заменен на негликозилированный остаток. Например, гликаны антитела не приводят иммуногенному ответу у человека после введения.

Кроме того, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, можно модифицировать путем интродукции (случайных) аминокислотных мутаций в конкретную область CH2- или CH3-домена тяжелой цепи для изменения их аффинности связывания с FcR и/или времени полужизни в сыворотке по сравнению с немодифицированными антителами. Примеры таких модификаций включают (но, не ограничиваясь только ими) замены по меньшей мере одной аминокислоты в константной области тяжелой цепи, выбранной из группы, состоящей из аминокислотных остатков 250, 314 и 428. Другие примеры указанных модификаций Fc описаны у Saxena A., Wu D., Advances in Therapeutic Fc Engineering - Modulation of IgG-Associated Effector Functions and Serum Half-

life. Front Immunol. 7, 2016, с. 580, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело может содержать мутации «YTE» (M252Y/S254T/T256E; EU-нумерация). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело может содержать мутации M428L и/или N434S (EU-нумерация) в константной области тяжелой цепи. Например, антитело может содержать константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 103; или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична SEQ ID NO: 103, в которой сохраняются мутации M428L и N434S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 100; или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична SEQ ID NO: 100, в которой последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи представлены в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно и сохраняются мутации M428L и N434S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 102; или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентична SEQ ID NO: 102, в которой последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи представлены в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 и сохраняются мутации M428L и N434S.

Антитела, предлагаемые в изобретении, включают также гибридные молекулы антител, которые содержат шесть CDR из антитела, предлагаемого в

изобретении, которое описано выше, и один или несколько CDR из другого антитела к антигену. Например, антитело может быть биспецифическим.

5 Под объем изобретения подпадают также варианты антител. Таким образом, и варианты последовательностей, указанных в настоящей заявке, также подпадают под объем изобретения. Указанные варианты включают
10 встречающиеся в естественных условиях варианты, образовавшиеся в результате соматической мутации в *in vivo* в процессе иммунного ответа или *in vitro* при культивировании иммортализованных клонов В-клеток. Альтернативно этому, варианты могут возникать в результате вырожденности генетического кода или вследствие ошибок при транскрипции или трансляции.

Антитела, предлагаемые в изобретении, можно получать в очищенной форме. Как правило, антитело должно присутствовать в композиции, практически свободной от других полипептидов, например, в которых менее 90% (мас.%), как правило, менее 60% и более предпочтительно менее 50%
15 композиции приходится на долю других полипептидов.

Антитела, предлагаемые в изобретении, могут быть иммуногенными для хозяев кроме человека (или гетерологичных хозяев), например, мышей. В частности, антитела могут иметь идиотип, иммуногенный для хозяев кроме человека, но не для человека-хозяина. В частности, антитела, предлагаемые в
20 изобретении, предназначенные для применения на человеке, включают антитела, которые нельзя легко выделять из таких хозяев, как мыши, козы, кролики, млекопитающие кроме приматов и т.д. и которые, как правило, не получают путем гуманизации или из мышей после ксенотрансплантации (модель хепомісе).

25 Нуклеиновые кислоты

Другим объектом изобретения является также молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, который кодирует указанное/указанный выше антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент.

30 В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, может представлять собой полинуклеотид с оптимизированными кодонами.

Молекула нуклеиновой кислоты может содержать нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 36–39 или 106; или вариант последовательности, последовательность которого идентична по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по 5 меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%.

В настоящем изобретении предложена также молекула нуклеиновой кислоты, которая содержит полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID 10 NO: 40–99. Кроме того, в настоящем изобретении предложена также молекула нуклеиновой кислота, которая содержит полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 40–99 или 106.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула нуклеиновой кислоты содержит

15 (I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 40–45, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 46–51; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 64–66, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 67–69, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 70–72, полинуклеотид, представленный 20 в любой из SEQ ID NO: 73–75, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 76–78, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 79–81.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула нуклеиновой кислоты содержит

25 (I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 36, 37, 40–45 и 106, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 38, 46–51; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 64–66, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 67–69, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 70–72, полинуклеотид, представленный 30 в любой из SEQ ID NO: 73–75, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 76–78, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 79–81.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула нуклеиновой кислоты содержит

(I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 52–57, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 58–63; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 82–84, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 85–87, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 88–90, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 91–93, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 94–96, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 97–99.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула нуклеиновой кислоты содержит

10 (I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 52–57, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 39, 58–63; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 82–84, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 85–87, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 88–90, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 91–93, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 94–96, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 97–99.

Один или несколько полинуклеотид(ов) может(гут) кодировать антитело, в частности, одну или две его переменные области (указанные в подпунктах (I)) или шесть его CDR (представленных в подпунктах (II)).

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько полинуклеотид(ов) можно выбирать таким образом, чтобы они кодировали в сочетании друг с другом (I) шесть CDR, (II) переменные области VH и VL; или легкую и тяжелую цепи любого из приведенных в качестве примера антител MGU10v1, MGU10v2, MGU10v3, MGU10v4, MGU10v5, MGU10v6, MGU10v7, 25 MGU10v8, MGU10v9 или MGH2v1.

Примеры молекул нуклеиновых кислот и/или полинуклеотидов включают, например, рекомбинантный полинуклеотид, вектор, олигонуклеотид, молекулу РНК, такую как молекула рРНК, мРНК, miРНК, siРНК или тРНК, или молекулу ДНК, такую как кДНК. Нуклеиновые кислоты могут кодировать легкую цепь и/или тяжелую цепь антитела. Иными словами, легкая цепь и тяжелая цепь антитела могут кодироваться одной и той же молекулой нуклеиновой кислоты (например, бицистронно). Альтернативно этому, легкая цепь и тяжелая цепь антитела могут кодироваться различными молекулами нуклеиновых кислот.

С учетом избыточности генетического кода настоящее изобретение включает также варианты последовательностей нуклеотидных последовательностей, которые кодируют одни и те же аминокислотные последовательности. Полинуклеотид, кодирующий антитело (или полную молекулу нуклеиновой кислоты), можно оптимизировать для экспрессии антитела. Например, оптимизацию кодонов нуклеотидной последовательности можно применять для повышения эффективности трансляции в экспрессионных системах, предназначенных для получения антитела. Кроме того, молекула нуклеиновой кислоты может содержать гетерологичные элементы (т.е. элементы, которые в естественных условиях не встречаются в той же самой молекуле нуклеиновой кислоты, что и кодирующая последовательность (тяжелой или легкой цепи) антитела. Например, молекула нуклеиновой кислоты может содержать гетерологичный промотор, гетерологичный энхансер, гетерологичную UTR (например, для оптимальной трансляции /экспрессии), гетерологичный поли-А-хвост и т.п.

Молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу, содержащую компоненты нуклеиновой кислоты. Понятие «молекула нуклеиновой кислоты», как правило, относится к молекулам ДНК или РНК. Его можно применять в виде синонима понятию «полинуклеотид», т.е. молекула нуклеиновой кислоты может состоять из полинуклеотида, кодирующего антитело. Альтернативно этому, молекула нуклеиновой кислоты может содержать также дополнительные элементы помимо полинуклеотида, кодирующего антитело. Как правило, молекула нуклеиновой кислоты представляет собой полимер, содержащий или состоящий из нуклеотидных мономеров, которые ковалентно связаны друг с другом посредством фосфодиэфирных связей сахарно/фосфатного каркаса. Понятие «молекула нуклеиновой кислоты» включает также модифицированные молекулы нуклеиновых кислот, такие как молекулы ДНК или РНК с модифицированными основаниями, модифицированными сахарами или модифицированным каркасом и т.д.

В целом, молекулу нуклеиновой кислоты можно подвергать манипуляциям, встраивая, изымая путем делеции или изменяя некоторые нуклеотидные последовательности. Изменения в результате указанной манипуляции включают

(но, не ограничиваясь только ими) изменения для интродукции сайтов рестрикции, для коррекции предпочтения кодонов, для добавления или оптимизации транскрипции и/или трансляции регуляторных последовательностей и т.д. Можно также изменять нуклеиновую кислоту для

5 изменения кодируемых аминокислот. Например, может оказаться ценным интродуцировать одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и т.д.) аминокислотных замен, делеций и/или инсерций в аминокислотную последовательность антитела. Указанные точечные мутации могут модифицировать эффекторные функции, аффинность связывания антигена, пост-

10 трансляционные модификации, иммуногенность и т.д., можно интродуцировать аминокислоты для присоединения ковалентных групп (например, меток) или можно интродуцировать метки (например, для целей очистки). Альтернативно этому, мутация нуклеотидной последовательности может быть «молчащей», т.е. не проявляться в аминокислотной последовательности из-за избыточности

15 генетического кода. В целом, мутации можно интродуцировать в конкретные сайты или можно интродуцировать случайным образом с последующей селекцией (например, молекулярная эволюция). Например, одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих любые легкие или тяжелые цепи (приведенного в качестве примера) антитела, можно подвергать случайной или

20 направленной мутации для придания различных свойств кодируемым аминокислотам. Указанные изменения могут приводить к итерационному процессу, при котором начальные изменения могут сохраняться, а интродуцироваться новые изменения в других нуклеотидных положениях. Кроме того, можно объединять изменения, полученные на независимых стадиях.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (или (полная) молекула нуклеиновой кислоты), может иметь оптимизированные кодоны. Специалисту в данной области известны различные инструменты для оптимизации кодонов, например, описанные у: Ju Xin Chin, Bevan Kai-Sheng

30 Chung, Dong-Yup Lee, Codon Optimization OnLine (COOL): a web-based multi-objective optimization platform for synthetic gene design, *Bioinformatics*, т. 30, выпуск 15, 1 августа 2014 г., сс. 2210–2212; или у: Grote A., Hiller K., Scheer M., Munch R., Nortemann B., Hempel D.C., Jahn D., JCat: a novel tool to adapt codon

usage of a target gene to its potential expression host. Nucleic Acids Res. 1 июля 2005 г. 33(издание Web Server):W526-31; или, например, представленные в алгоритме OptimumGene™ фирмы Genscript (описан в US 2011/0081708 A1).

5 Например, молекула нуклеиновой кислоты, предлагаемая в изобретении, может содержать нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 36–39; или вариант последовательности, последовательность которого идентична по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по 10 меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%.

В настоящем изобретении предложена также комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его 15 антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении; а вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий соответствующую легкую цепь того же антитела или того же его антигенсвязывающего фрагмента. Указанное выше описание, касающееся (основных) особенностей молекулы нуклеиновой кислоты, предлагаемой в 20 изобретении, применимо соответственно к первой и второй молекулам нуклеиновых кислот, входящих в комбинацию. Таким образом, один или оба полинуклеотида, который/которые кодирует(ют) тяжелую(ые) и/или легкую(ие) цепь(и) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, представляет(ют) собой полинуклеотид(ы) с оптимизированными кодонами. Например, 25 комбинация может содержать нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 36–39 или 106; или вариант последовательности, последовательность которого идентична по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере 30 на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%.

В настоящем изобретении предложена также комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой

5 - первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 40–45; или (б) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64–66, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 67–69, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID
10 NO: 70–72; и

- вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 46–51; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 73–75, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76–78, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID
15 NO: 79–81.

И в этом случае также указанное выше описание, касающееся (основных)
20 особенностей молекулы нуклеиновой кислоты, предлагаемой в изобретении, применимо соответственно к первой и второй молекулам нуклеиновых кислот, входящих в комбинацию.

В настоящем изобретении предложена также комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой

25 - первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 36, 37, 40–45 и 106; или (б) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64–66, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 67–69, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID
30 NO: 70–72; и

- вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 38, 46–51; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 73–75, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76–78, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 79–81.

В настоящем изобретении предложена также комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой

- первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 52–57; или (б) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 82–84, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 85–87, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 88–90; и

- вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 58–63; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 91–93, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 94–96, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 97–99.

В настоящем изобретении предложена также комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой

- первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 52–57; или (б) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 82–84,

нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 85–87, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 88–90; и

5 - вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 39, 58-63; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 91–93, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 94–10 96, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 97–99.

В частности, первая и вторая молекулы нуклеиновых кислот можно выбирать так, чтобы они в сочетании друг с другом кодировали (I) шесть CDR, (II) переменные области VH и VL; или легкую и тяжелую цепи любого из 15 приведенных в качестве примера антител MGU10v1, MGU10v2, MGU10v3, MGU10v4, MGU10v5, MGU10v6, MGU10v7, MGU10v8, MGU10v9 или MGH2v1.

И в этом случае также указанное выше описание, касающееся (основных) особенностей молекулы нуклеиновой кислоты, предлагаемой в изобретении, применимо соответственно к первой и второй молекулам нуклеиновых кислот, 20 входящих в комбинацию.

Нуклеотидные последовательности SEQ ID NO: 40–99 и 106 представляют собой последовательности с оптимизированными кодонами для экспрессии антител.

Вектор

25 Под объем изобретения подпадают также векторы, например, экспрессионные векторы, которые содержат молекулу нуклеиновой кислоты, предлагаемую в настоящем изобретении. Как правило, вектор содержит молекулу нуклеиновой кислоты, описанную выше.

В настоящем изобретении предложена также комбинация первого и второго 30 векторов, в которой первый вектор содержит первую молекулу нуклеиновой кислоты, описанную выше (для комбинации молекул нуклеиновых кислот), а второй вектор содержит вторую молекулу нуклеиновой кислоты, описанную выше (для комбинации молекул нуклеиновых кислот), в частности, в которой

первая и вторая молекулы нуклеиновых кислот выбраны из одной и той же (варианта) комбинации молекул нуклеиновых кислот, описанных выше. Более конкретно, первую и вторую молекулы нуклеиновых кислот можно выбирать так, чтобы они в сочетании друг с другом кодировали (I) шесть CDR, (II) 5
вариабельные области VH и VL; или легкую и тяжелую цепи любого из приведенных в качестве примера антител MGU10v1, MGU10v2, MGU10v3, MGU10v4, MGU10v5, MGU10v6, MGU10v7, MGU10v8, MGU10v9 или MGH2v1.

Вектор, как правило, представляет собой рекомбинантную молекулу нуклеиновой кислоты, т.е. молекулу нуклеиновой кислоты, которая не 10
встречается в естественных условиях. Таким образом, вектор может содержать гетерологичные элементы (т.е. элементы последовательности, отличающиеся от встречающихся в природе). Например, вектор может содержать сайт множественного клонирования, гетерологичный промотор, гетерологичный энхансер, гетерологичный маркер селекции (для идентификации клеток, 15
содержащих указанный вектор, по сравнению с клетками, которые не содержат указанный вектор) и т.п. Вектор в контексте настоящего изобретения можно применять для включения или укрытия требуемой нуклеотидной последовательности. Указанные векторы могут представлять собой векторы для хранения, экспрессионные векторы, клонирующие векторы, векторы для 20
переноса и т.д. Вектор для хранения представляет собой вектор, который обеспечивает удобное хранение молекулы нуклеиновой кислоты. Так, вектор может содержать последовательность, соответствующую, например (тяжелой и/или легкой цепи) требуемому антителу, предлагаемому в настоящем изобретении. Экспрессионный вектор можно применять для получения 25
продуктов экспрессии, таких как РНК, например, мРНК, или пептидов, полипептидов или белков. Например, экспрессионный вектор может содержать последовательности, необходимые для транскрипции сегмента последовательности вектора, такого как (гетерологичная) промоторная последовательность. Клонированный вектор, как правило, представляет собой 30
вектор, который содержит сайт клонирования, который можно применять для включения нуклеотидных последовательностей в вектор. Клонированный вектор может представлять собой, например, плазмидный вектор или вектор на основе бактериофага. Вектор для переноса может представлять собой вектор, который

можно применять для переноса молекул нуклеиновых кислот в клетки или организмы, например, вирусные векторы. Вектор в контексте настоящего изобретения может представлять собой, например, РНК-вектор или ДНК-вектор. Например, вектор в контексте настоящего изобретения содержит сайт клонирования, маркер для селекции, такой как фактор устойчивости к антибиотикам, и последовательность, которую можно применять для размножения вектора, такую как сайт инициации репликации. Вектор в контексте настоящего описания может представлять собой плазмидный вектор.

Клетки

10 Следующим объектом настоящего изобретения является также клетка, экспрессирующая антитело, предлагаемое в настоящем изобретении; и/или содержащая вектор (или комбинацию векторов), предлагаемый в настоящем изобретении.

Примеры таких клеток включают (но, не ограничиваясь только ими) эукариотические клетки, например, клетки дрожжей, клетки животных или клетки растений. Другие примеры таких клеток включают (но, не ограничиваясь только ими) прокариотические клетки, например, *E. coli*. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки представляют собой клетки млекопитающих, например, линию клеток млекопитающих. Примеры включают человеческие клетки, СНО-клетки, НЕК293Т-клетки, PER.C6-клетки, NS0-клетки, клетки печени человека, клетки миеломы или клетки гибридомы.

Клетку можно трансфектировать вектором, предлагаемым в настоящем изобретении, например, экспрессионным вектором. Понятие «трансфекция» относится к интродукции молекул нуклеиновых кислот, таких как молекулы ДНК или РНК (например, мРНК), в клетки, например, в эукариотические или прокариотические клетки. В контексте настоящего изобретения понятие «трансфекция» включает любой известный специалисту в данной области метод интродукции молекул нуклеиновых кислот в клетки, такие как клетки млекопитающих. Такие методы включают, например, электропорацию, липофекцию, например, на основе катионных липидов и/или липосом, осаждение фосфатом кальция, трансфекцию на основе наночастиц, трансфекцию на основе вирусов или трансфекцию на основе катионных полимеров, таких как

ДЭАЭ-декстран или полиэтиленимин, и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения интродукция является невирусной.

Кроме того, клетки, предлагаемые в настоящем изобретении, можно трансфектировать стабильно или кратковременно вектором, предлагаемым в настоящем изобретении, например, для экспрессии антитела, предлагаемого в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки стабильно трансфектируют вектором, предлагаемым в настоящем изобретении, который кодирует антитело, предлагаемое в настоящем изобретении. В других вариантах осуществления изобретения клетки кратковременно трансфектируют вектором, предлагаемым в настоящем изобретении, который кодирует антитело, предлагаемое в настоящем изобретении.

Таким образом, в настоящем изобретении предложена также рекомбинантная клетка-хозяин, которая гетерологично экспрессирует антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент. Например, клетка может представлять собой клетку другого вида по сравнению с видом, являющимся источником антитела (например, СНО-клетки, экспрессирующие человеческие антитела). В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка относится к типу клеток, которые не экспрессируют (такие) антитела в естественных условиях. Кроме того, клетка-хозяин может передавать пост-трансляционную модификацию (РТМ; например, гликозилирование) антителу, которая отсутствует в его естественном состоянии. Указанная РТМ может приводить к функциональному отличию (например, пониженной иммуногенности). Таким образом, антитело, предлагаемое в изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент может иметь пост-трансляционную модификацию, которая отличает его от полученного в естественных условиях антитела (например, антитела, образующегося при иммунном ответе у человека).

Получение антител

Антитела, предлагаемые в изобретении, можно получать любым методом, известным в данной области. Например, хорошо известна общая методология создания моноклональных антител с использованием технологии гибридом (Kohler G. и Milstein C., 1975; Kozbar и др., 1983). В некоторых вариантах

осуществления изобретения применяют альтернативный метод иммортализации с использованием EBV, описанный в WO 2004/076677.

В некоторых вариантах осуществления изобретения применяют метод, описанный в WO 2004/076677, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки. При осуществлении этого метода В-клетки, продуцирующие антитело, предлагаемое в изобретении, трансформируют EBV и активатором поликлональных В-клеток. Необязательно в процессе стадии трансформации можно добавлять дополнительные стимуляторы клеточного роста для дополнительного повышения эффективности. Эти стимуляторы могут представлять собой цитокины, такие как IL-2 и IL-15. В одном из объектов изобретения IL-2 добавляют в процессе стадии иммортализации для дополнительного повышения эффективности иммортализации, но его применение не является необходимым. Полученные с помощью этого метода иммортализованные В-клетки можно затем культивировать с использованием методов, известных в данной области, и выделять из них антитела.

Другой приведенный в качестве примера метод описан в WO 2010/046775. При осуществлении этого метода культивируют плазматические клетки в ограниченном количестве или единичные плазматические клетки в микролуночных культуральных планшетах. Антитела можно выделять из культур плазматических клеток. Кроме того, из культур плазматических клеток можно экстрагировать РНК и осуществлять ПЦР с использованием известных в данной области методов. VH- и VL-области антител можно амплифицировать с помощью ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскриптазой), секвенировать и клонировать в экспрессионном векторе, которым затем трансфектировать HEK293Т-клетки или другие клетки-хозяева. Клонирование нуклеиновой кислоты в экспрессионных векторах, трансфекцию клеток-хозяев, культивирование трансфектированных клеток-хозяев и выделение полученного антитела можно осуществлять с использованием любых методов, известных специалистам в данной области.

Антитела можно при необходимости дополнительно очищать, используя фильтрацию, центрифугирование и различные хроматографические методы, такие как ЖХВР или аффинная хроматография. Методики очистки антител,

например, моноклональных антител, включая методики получения имеющих фармацевтическую чистоту антител, хорошо известны в данной области.

Для получения последовательностей ДНК, которые кодируют антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять стандартные методы молекулярной биологии. Требуемые последовательности ДНК можно синтезировать полностью или частично с использованием методов синтеза олигонуклеотидов. При необходимости можно применять методы сайтнаправленного мутагенеза и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Любую приемлемую систему клетка-хозяин /вектор можно применять для экспрессии последовательностей ДНК, кодирующих молекулы антител, предлагаемые в настоящем изобретении. Системы экспрессии на основе эукариотических клеток, например, клеток млекопитающих, в качестве клеток-хозяев, можно применять для получения молекул антител, таких как молекулы полных антител. Приемлемые клетки млекопитающих, применяемые в качестве хозяев, включают (но, не ограничиваясь только ими) клетки СНО, НЕК293Т, PER.C6, NS0, миеломы или гибридомы. Кроме того, можно применять системы экспрессии на основе прокариотических, например, бактериальных клеток-хозяев, для получения молекул антител, таких как молекулы полных антител. Приемлемые бактериальные клетки-хозяева включают (но, не ограничиваясь только ими) клетки *E. coli*.

В настоящем изобретении предложен также способ получения молекулы антитела, предлагаемой в настоящем изобретении, включающий культивирование (гетерологичной) клетки-хозяина, которая содержит вектор, кодирующий нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, в условиях, приемлемых для экспрессии белка с ДНК, которая кодирует молекулу антитела, предлагаемую в настоящем изобретении, и выделение молекулы антитела.

Для получения антитела, которое содержит и тяжелые, и легкие цепи, клеточную линию можно трансфектировать двумя векторами, первым вектором, который кодирует полипептид легкой цепи, и вторым вектором, который кодирует полипептид тяжелой цепи. Альтернативно этому, можно использовать один вектор, включающий последовательности, которые кодируют полипептиды легкой цепи и тяжелой цепи.

Антитела, предлагаемые в изобретении, можно получать путем (I) экспрессии нуклеотидной последовательности, предлагаемой в изобретении, в клетке-хозяине, например, с использованием вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, и (II) выделения продукта экспрессии в виде антитела.

5 Дополнительно метод может включать (III) очистку выделенного антитела. Трансформированные В-клетки и культивируемые плазматические клетки можно подвергать скринингу в отношении их способности продуцировать антитела с требуемой специфичностью или функцией.

10 Стадию скрининга можно осуществлять с использованием любого иммуноанализа, например, ELISA, путем окрашивания тканей или клеток (включая трансфектированные клетки), путем анализа нейтрализации или любого из многочисленных других методов, известных в данной области, предназначенных для идентификации требуемой специфичности или функции. Анализ можно выбирать на основе только распознавания одного или нескольких
15 антигенов или можно выбирать на дополнительных требований, включающих требуемую функцию и т.д., для отбора нейтрализующих антител, а не просто связывающихся с антигеном антител, для отбора антител, которые могут изменять характеристики клеток-мишеней, такие как их каскады передачи сигналов, их форма, их скорость роста, их способность воздействовать на другие
20 клетки, их ответ на воздействие других клеток или других реагентов или на изменение условий, их статус дифференцировки и т.д.

Затем можно получать индивидуальные клоны трансформированных В-клеток из позитивной трансформированной В-клеточной культуры. Стадию клонирования для отделения индивидуальных клонов из смеси позитивных
25 клеток можно осуществлять с использованием серийного разведения, микроманипуляции, отбора единичной клетки с помощью сортировки клеток или другого метода, известного в данной области.

Нуклеиновую кислоту из культивируемых плазматических клеток можно выделять, клонировать и экспрессировать в НЕК293Т-клетках или других
30 известных клетках-хозяевах с использованием методов, известных в данной области.

Клоны иммортализованных В-клеток или трансфектированные клетки-хозяева, предлагаемые в изобретении, можно использовать различными путями,

например, в качестве источника моноклональных антител, в качестве источника нуклеиновой кислоты (ДНК или мРНК), кодирующей представляющее интерес моноклональное антитело, для исследований и т.д.

В изобретении предложена также композиция, содержащая
5 иммортализованные В-клетки памяти или трансфектированные клетки-хозяева, которые продуцируют антитела, предлагаемые в настоящем изобретении.

Клон иммортализованных В-клеток или культивируемые плазматические клетки, предлагаемые в изобретении, можно использовать в качестве источника нуклеиновой кислоты для клонирования генов антител для последующей
10 рекомбинантной экспрессии. Экспрессия из рекомбинантных источников может быть более распространенной для фармацевтических целей по сравнению с экспрессией из В-клеток или гибридом, например, с позиции стабильности, воспроизводимости, простоты культивирования и т.д.

Таким образом, в настоящем изобретении предложен также способ
15 получения рекомбинантной клетки, включающий стадии, на которых (I) получают одну или несколько нуклеиновых кислот (например, мРНК для тяжелой и/или легкой цепи) из клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток, которая(ые) кодирует(ют) представляющее интерес антитело; (II) встраивают нуклеиновую кислоту в экспрессионный вектор и (III)
20 трансфектируют вектором (гетерологичную) клетку-хозяина для обеспечения экспрессии представляющего интерес антитела в указанной клетке-хозяине.

В изобретении предложен также способ получения рекомбинантной клетки, включающий стадии, на которых: (I) секвенируют нуклеиновую(ые) кислоту(ы) из клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток, которая(ые)
25 кодирует(ют) представляющее интерес антитело; и (II) используют информацию о последовательностях, полученную на стадии (I), для получения нуклеиновой(ых) кислоты(т) для инсерции в клетку-хозяина для обеспечения экспрессии представляющего интерес антитела в указанной клетке-хозяине.
Нуклеиновую кислоту можно, но это не является обязательным, подвергать
30 манипуляциям между стадиями (I) и (II) для интродукции сайтов рестрикции, для изменения предпочтения кодонов и/или для оптимизации транскрипции и/или трансляции регуляторных последовательностей.

Кроме того, в изобретении предложен также способ получения трансфектированной клетки-хозяина, включающий стадию трансфекции клетки-хозяина одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, которые кодируют представляющее интерес антитело, в котором нуклеиновые кислоты

5 представляют собой нуклеиновые кислоты, полученные из клона иммортализованных В-клеток или культивируемой плазматической клетки, предлагаемых в изобретении. Указанные процедуры первоначального получения нуклеиновой(ых) кислоты(т) и последующего их применения для трансфекции клетки-хозяина могут осуществляться в различное время различными людьми и

10 в различных местах (например, в различных странах).

Затем указанные рекомбинантные клетки, предлагаемые в изобретении, применяют для экспрессии и культивирования. Они являются особенно ценными для экспрессии антител при крупномасштабном фармацевтическом производстве. Их можно применять также в качестве действующего вещества

15 фармацевтической композиции. Можно применять любую приемлемую методику культивирования, включая (но, не ограничиваясь только ими) статическое культивирование, роллерное культивирование во флаконах, культивирование в асцитной жидкости, культивирование в биореакторе с картриджем из полых волокон, культивирование в миниферментере модульного типа, культивирование

20 в реакторе с мешалкой, культивирование на микроносителях, перфузионное культивирование с использованием керамического картриджа и т.д.

Методы получения и секвенирования генов иммуноглобулинов из В-клеток или плазматических клеток хорошо известны в данной области (например, см. главу 4 в *Kuby Immunology*, 4-ое изд., 2000).

25 Трансфектированная клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, включая клетки дрожжей и животных, прежде всего клетки млекопитающих (например, CHO-клетки, NS0-клетки, человеческие клетки, такие как PER.C6 или НКВ-11, клетки миеломы или клетки печени человека), а также клетки растений. В некоторых вариантах осуществления изобретения трансфектированная клетка-хозяин представляет собой клетку

30 млекопитающего, например, клетку человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения экспрессия хозяев может приводить к гликозилированию антитела, предлагаемого в изобретении, прежде всего с

помощью углеводных структур, которые сами не являются иммуногенными для человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения трансфектированная клетка-хозяин может расти в бессывороточных средах. В других вариантах осуществления изобретения трансфектированная клетка-хозяин может расти в культуре без присутствия продуктов животного происхождения. Трансфектированную клетку-хозяина можно также культивировать с получением клеточной линии.

В изобретении предложен также способ получения одной или нескольких молекул нуклеиновых кислот (например, генов тяжелых и легких цепей), которые кодируют представляющее интерес антитело, включающий стадии, на которых: (I) получают клон иммортализованных В-клеток или культивируют плазматические клетки, предлагаемые в изобретении; (II) получают из клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток нуклеиновые кислоты, которые кодируют представляющее интерес антитело. Кроме того, в изобретении предложен способ получения нуклеотидной последовательности, которая кодирует представляющее интерес антитело, включающий стадии, на которых: (I) получают клон иммортализованных В-клеток или культивируют плазматические клетки, предлагаемые в изобретении; (II) секвенируют полученную из клона иммортализованных В-клеток или культивируемых плазматических клеток нуклеиновую кислоту, которая кодирует представляющее интерес антитело.

В изобретении предложен также способ получения молекулы(л) нуклеиновой(ых) кислоты(т), которая(ые) кодирует(ют) представляющее интерес антитело, включающий стадию получения нуклеиновой кислоты, которую получали из клона трансфектированных В-клеток или культивируемых плазматических клеток, предлагаемых в изобретении. При этом, процедуры первоначального получения клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток и последующего получения нуклеиновой(ых) кислоты(т) из клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток могут осуществляться в различное время различными людьми и в различных местах (например, в различных странах).

Изобретение относится также к способу получения антитела (например, для фармацевтического применения), предлагаемого в настоящем изобретении,

включающему стадии, на которых: (I) получают и/или секвенируют одну или несколько нуклеиновых кислот (например, гены тяжелых и легких цепей) из отобранного клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток, которые экспрессируют представляющее интерес антитело; (II) встраивают нуклеиновую(ые) кислоту(ы) в экспрессионный вектор или применяют нуклеотидную(ые) последовательность(и) для получения экспрессионного вектора; (III) трансфектируют клетку-хозяина, которая может экспрессировать представляющее интерес антитело; (IV) культивируют или субкультивируют трансфектированные клетки-хозяева в условиях, в которых происходит экспрессия представляющего интерес антитела; и необязательно (V) очищают представляющее интерес антитело.

В изобретении предложен также способ получения представляющего интерес антитела, включающий стадии, на которых: культивируют или субкультивируют популяцию трансфектированных клеток-хозяев, например, популяцию стабильно трансфектированных клеток-хозяев, в условиях, происходит экспрессия представляющего интерес антитела, и необязательно очищают представляющее интерес антитело, в котором указанная популяция трансфектированных клеток-хозяев была получена путем (I) получения нуклеиновой(ых) кислоты(т), кодирующей(их) отобранное представляющее интерес антитело, которое получали с использованием клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток, полученных согласно описанному выше методу, (II) встраивания нуклеиновой(ых) кислоты(т) в экспрессионный вектор, (III) трансфекции вектором клетки-хозяина, которая может экспрессировать представляющее интерес антитело, и (IV) культивирования или субкультивирования трансфектированной клетки-хозяина, включающей встроенные нуклеиновые кислоты, с получением представляющего интерес антитела. При этом, процедуры первоначального получения рекомбинантой клетки-хозяина и последующего ее культивирования для экспрессии антитела могут осуществляться в различное время различными людьми и в различных местах (например, в различных странах).

Фармацевтическая композиция

В настоящем изобретении предложена также фармацевтическая композиция, содержащая один или несколько из следующих компонентов:

(I) антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент;

(II) нуклеиновую кислоту или комбинацию нуклеиновых кислот, предлагаемую(ых) в настоящем изобретении;

5 (III) вектор или комбинацию векторов, предлагаемый(ых) в настоящем изобретении; и/или

(IV) клетку, экспрессирующую антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, и необязательно, фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

10 Иными словами, в настоящем изобретении предложена также фармацевтическая композиция, содержащая антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, и/или клетку, предлагаемую в настоящем изобретении.

15 Фармацевтическая композиция необязательно может содержать также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или эксципиент. Хотя носитель или эксципиент может облегчать введение, он сам не должен индуцировать производство антител, вредных для индивидуума, получающего композицию. Он не должен быть также токсичным. Пригодные носители могут
20 представлять собой крупные медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полипептиды, липосомы, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и неактивные вирусные частицы. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемый носитель,
25 разбавитель и/или эксципиент в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, представляет собой компонент, не обладающий активностью в отношении инфекции, вызываемой *P. falciparum*, и/или малярии.

Можно применять фармацевтически приемлемые соли, например, минеральные кислотно-аддитивные соли, такие как гидрохлориды,
30 гидробромиды, фосфаты и сульфаты, или соли органических кислот, такие как ацетаты, пропионаты, малонаты и бензоаты.

Фармацевтически приемлемые носители в фармацевтической композиции могут дополнительно содержать жидкости, такие как вода, физиологический

раствор, глицерин и этанол. Кроме того, в таких композициях могут присутствовать вспомогательные субстанции, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты или рН-буферизующие субстанции. Такие носители позволяют приготавливать фармацевтические композиции в форме таблеток, 5 пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, кашеиц и суспензий для приема внутрь пациентом.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в изобретении, можно приготавливать в различных формах. Например, композиции можно приготавливать в виде инъекционных препаратов, таких как жидкие растворы 10 или суспензии. Можно приготавливать также твердые формы, пригодные для растворения или суспендирования в жидких наполнителях перед инъекцией (например, лиофилизированную композицию, аналогичную Synagis™ и Негсептин® для восстановления с помощью стерильной воды, содержащей консервант). Композицию можно приготавливать для местного применения, 15 например, в виде мази, крема или порошка. Композицию можно приготавливать для орального введения, например, в форме таблетки или капсулы, в виде спрея или в виде сиропа (необязательно ароматизированного). Композицию можно приготавливать для внутрилегочного введения, например, с помощью ингалятора с использованием тонкоизмельченного порошка или спрея. 20 Композицию можно приготавливать в форме суппозитория или пессария. Композицию можно приготавливать для назального, ушного или глазного введения, например, в форме капель. Композиция может находиться в форме набора, предназначенного восстановления объединенной композиции непосредственно перед введением индивидууму. Например, лиофилизированное 25 антитело можно поставлять в наборе со стерильной водой или стерильным буфером.

В некоторых вариантах осуществления изобретения (единственное) действующее вещество в композиции представляет собой антитело, предлагаемое в настоящем изобретении. Как таковое, оно может быть 30 чувствительным к расщеплению в желудочно-кишечном тракте. Поэтому, если композиция предназначена для введения через желудочно-кишечный тракт, то композиция может содержать агенты, которые защищают антитело от

расщепления, но которые высвобождают антитело при его абсорбции из желудочно-кишечного тракта.

5 Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых носителей приведено у Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е изд., ISBN: 0683306472.

10 Значение pH фармацевтических композиций, предлагаемых в изобретении, как правило, составляет от 5,5 до 8,5, в некоторых вариантах осуществления изобретения оно может составлять от 6 до 8, например, примерно 7. Значение pH можно поддерживать с помощью буфера. Композиция может быть стерильной и/или свободной от пирогенов. Композиция может быть изотоничной плазме крови человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции, предлагаемые в изобретении, поставляют в герметически запечатанных контейнерах.

15 Под объем изобретения подпадают композиции, находящиеся в нескольких формах, предназначенных для введения; указанные формы включают (но, не ограничиваясь только ими) формы, пригодные для парентерального введения, например, путем инъекции или инфузии, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Если продукт предназначен для инъекции или инфузии, то он может находиться в форме суспензии, раствора или эмульсии в 20 масляном или водном наполнителе и он может содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие вещества, консерванты, стабилизаторы и/или диспергирующие агенты. Альтернативно этому, антитело может находиться в безводной форме, предназначенной для восстановления с помощью соответствующей стерильной жидкости перед применением.

25 Под наполнителем, как правило, подразумевают материал, который можно применять для хранения, транспортировки и/или введения соединения, такого как фармацевтическое действующее вещество, прежде всего, антитела, предлагаемого в настоящем изобретении. Например, наполнитель может представлять собой физиологически приемлемую жидкость, которую можно 30 применять для хранения, транспортировки и/или введения фармацевтического действующего вещества, прежде всего, антител, предлагаемых в настоящем изобретении. После приготовления композиции, предлагаемые в изобретении, можно вводить непосредственно индивидууму. В некоторых вариантах

осуществления изобретения композиции адаптированы для введения
млекопитающим, например, людям.

5 Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении,
можно вводить любым из многочисленных путей, включая (но, не ограничиваясь
только ими) оральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный,
интрамедуллярный, внутрибрюшинный, интратекальный, внутрижелудочковый,
10 трансдермальный, чрескожный путь введения, местное применение, подкожный,
интраназальный, энтеральный, подъязычный, внутриматочный или ректальный
путь введения. Для введения фармацевтических композиций, предлагаемых в
изобретении, можно применять также безыгольный шприц. Фармацевтическую
композицию необязательно можно приготавливать для орального введения,
например, в форме таблеток, капсул и т.п., для местного применения или в
форме инъекционного препарата, например, в форме водных растворов или
суспензий. В некоторых вариантах осуществления изобретения
15 фармацевтическая композиция представляет собой инъекционный препарат. Под
объем изобретения подпадают также твердые формы, пригодные для
растворения или суспендирования в жидких наполнителях перед инъекцией,
например, фармацевтическая композиция может находиться в
лиофилизированной форме.

20 Для инъекции, например, для внутривенной, кожной или подкожной
инъекции, или инъекции в область повреждения действующее вещество может
находиться в форме приемлемого для парентерального введения водного
раствора, свободного от пирогенов и имеющего пригодные значение рН,
изотоничность и стабильность. Специалистам в данной области хорошо
25 известны методы приготовления пригодных растворов с использованием,
например, изотоничных наполнителей, таких как инъекционный раствор хлорида
натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный лактированный раствор
Рингера. При необходимости можно включать консерванты, стабилизаторы,
буферы, антиоксиданты и/или другие добавки. Когда действующее вещество
30 представляет собой антитело, пептид, молекулу нуклеиновой кислоты или
другое пригодное для фармацевтических целей соединение, предлагаемое в
настоящем изобретении, которое предназначено для введение индивидууму, то
введение, как правило, осуществляют в «профилактически эффективном

количестве» или в «терапевтически эффективном количестве» (в зависимости от обстоятельств), которое достаточно для оказания благоприятного действия на индивидуума. Фактическое вводимое количество, а также скорость и график введения должны зависеть от природы и серьезности состояния, подлежащего лечению. Для инъекции фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может находиться, например, в предварительно заполненном шприце.

Предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию, указанную выше, можно вводить также орально в любой приемлемой для орального введения лекарственной форме, включая (но, не ограничиваясь только ими) капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для орального применения обычные используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Как правило, добавляют также замасливатели, такие как стеарат магния. Для орального введения в форме капсул пригодные разбавители включают лактозу и безводный кукурузный крахмал. Когда для орального применения требуются водные суспензии, то действующее вещество, т.е. предлагаемую в изобретении молекулу, конъюгированную с карго-транспортером, указанную выше, объединяют с эмульгаторами и суспендирующими агентами. При необходимости можно добавлять также определенные подслащивающие вещества, корригенты или красители.

Предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию можно применять также местно, особенно в том случае, когда мишень для лечения включает области или органы, легкодоступные для местной обработки, например, включает доступную эпителиальную ткань. Для каждой/каждого из таких областей или органов можно легко приготавливать пригодные для местного применения препаративные формы. Для местного применения предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию можно приготавливать в форме пригодной мази, содержащей предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию, прежде всего ее компоненты, указанные выше, суспендированные или растворенные в одном или нескольких носителях. Носители для местного применения включают (но, не ограничиваясь только ими) минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксипропилен, производные полиоксипропилена,

эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно этому, предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию можно приготавливать в форме пригодного лосьона или крема. В контексте настоящего изобретения пригодные носители включают (но, не ограничиваясь только ими) минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Введение лекарственного средства можно осуществлять согласно схеме введения однократной дозы или схеме введения многократных доз. В частности, фармацевтическую композицию можно поставлять в форме продукта, содержащего однократную дозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество антитела в фармацевтической композиции, прежде всего в том случае, если она поставляется в форме продукта, содержащего однократную дозу, не превышает 200 мг, например, не превышает 100 или 50 мг.

В случае применения однократной дозы, например, ежедневной, еженедельной или ежемесячной дозы, количество антитела в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, может не превышать 1 г или 500 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения в случае применения однократной дозы количество антитела в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, может не превышать 200 или 100 мг. Например, в случае применения однократной дозы количество антитела в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, может не превышать 50 мг.

Фармацевтические композиции, как правило, включают в «эффективном» количестве одно или несколько антител, предлагаемых в изобретении, т.е. в количестве, достаточном для лечения, облегчения, ослабления, снижения или предупреждения рассматриваемого заболевания или состояния, или для достижения поддающегося обнаружению терапевтического действия. Терапевтические действия включают также снижение или ослабление патогенной активности или физических симптомов. Точное эффективное количество для любого конкретного индивидуума должно зависеть от его конституции, веса и состояния здоровья, природы и серьезности состояния, и терапевтических препаратов или комбинации терапевтических препаратов, выбранных для введения. Эффективное количество для конкретной ситуации

определяют путем стандартных экспериментов и его определение находится в компетенции практикующего врача. Для целей настоящего изобретения эффективная доза, как правило, может составлять от примерно 0,005 до примерно 100 мг/кг, например, от примерно 0,0075 до примерно 50 мг/кг или от 5 примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективная доза, предлагаемого в настоящем изобретении антитела (например, количество антитела в фармацевтической композиции) может составлять от примерно 0,02 до примерно 5 мг/кг в пересчете на вес тела (например, в кг) индивидуума, которому ее вводят.

10 Кроме того, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать также дополнительное действующее вещество, которое может представлять собой другое антитело или компонент, не являющийся антителом. Таким образом, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать одно или несколько 15 дополнительных действующих веществ.

Антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, может присутствовать в одной и той же фармацевтической композиции, что и дополнительное действующее вещество, или в альтернативном варианте антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, может содержаться в первой фармацевтической 20 композиции, а дополнительное действующее вещество может содержаться во второй фармацевтической композиции, отличной от первой фармацевтической композиции. Таким образом, если предусматривается более одного дополнительного действующего вещества, то каждое дополнительное действующее вещество и антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, 25 могут содержаться в различных фармацевтических композициях. Такие различные фармацевтические композиции можно вводить или вместе/одновременно, или в различные моменты времени, или в различные области (например, в различные части организма).

Антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, и дополнительное 30 действующее вещество могут оказывать дополнительное терапевтическое действие, такое как синергетическое терапевтическое действие. Понятие «синергизм» применяют для обозначения объединенного действия двух или большего количества действующих веществ, которое превышает сумму

индивидуальных действий каждого из соответствующих действующих веществ. Так, когда объединенное действие двух или большего количества действующих веществ приводит к «синергетическому ингибированию» активности или процесса, это означает, что ингибирование активности или процесса превышает
5 сумму ингибирующих действий каждого из соответствующих действующих веществ. Понятие «синергетическое терапевтическое действие» относится к терапевтическому действию, наблюдаемому при объединении двух или
10 большего количества терапий, если терапевтическое действие (оцениваемое любым количеством параметров) превышает сумму индивидуальных терапевтических действий, наблюдаемых при применении соответствующих индивидуальных терапий.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция, предлагаемая в изобретении, может включать антитела, предлагаемые в изобретении, причем на долю антител может приходиться по меньшей мере
15 вплоть до 50 мас.% (например, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) от общего содержания белка в композиции. В композиции, предлагаемой в изобретении, антитела могут находиться в очищенной форме.

В настоящем изобретении предложен также способ получения фармацевтической композиции, включающий стадии, на которых: (I) получают
20 антитело, предлагаемое в изобретении; и (II) смешивают очищенное антитело с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

В других вариантах осуществления изобретения способ получения фармацевтической композиции включает стадию, на которой: смешивают антитело с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями,
25 где антитело представляет собой моноклональное антитело, которое получают из трансформированной В-клетки или из культивируемой плазматической клетки, предлагаемой в изобретении.

В качестве альтернативы доставки в терапевтических целях антител или В-клеток можно осуществлять доставку нуклеиновой кислоты (как правило, ДНК),
30 которая кодирует представляющее интерес моноклональное антитело, полученное из В-клетки или из культивируемой плазматической клетки, в организм индивидуума, так, чтобы нуклеиновая кислота могла экспрессироваться *in situ* в организме индивидуума с достижением требуемого

терапевтического действия. Пригодная для указанной цели генная терапия и векторы для доставки нуклеиновой кислоты известны в данной области.

Фармацевтические композиции могут включать антимикробные препараты, прежде всего в том случае, когда их упаковывают в мультидозовом формате.

5 Они могут содержать детергенты, например, Твин (полисорбат), такой как Твин 80. Детергенты, как правило, присутствуют в низких уровнях, например, менее чем 0,01%. Композиции могут содержать также соли натрия (например, хлорид натрия) для обеспечения тоничности. Например, как правило, концентрация NaCl составляет 10 ± 2 мг/мл.

10 Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать сахарный спирт (например, маннит) или дисахарид (например, сахарозу или трегалозу), например, в концентрации примерно 15-30 мг/мл (например, 25 мг/мл), прежде всего в том случае, когда они подлежат лиофилизации или когда они включают материал, восстановленный из лиофилизированного материала. Значение рН
15 композиции, предназначенной для лиофилизации можно доводить перед лиофилизацией до уровня, находящегося между 5 и 8 или между 5,5 и 7, или составляющего примерно 6,1.

Композиции, предлагаемые в изобретении, могут содержать также один или несколько иммунорегуляторных агентов. В некоторых вариантах осуществления
20 изобретения один или несколько иммунорегуляторных агентов включает(ют) адьювант.

Медицинское лечение и применения

Следующим объектом настоящего изобретения является применение антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, или его
25 антигенсвязывающего фрагмента, молекулы нуклеиновой кислоты (или комбинации молекул нуклеиновых кислот), предлагаемой в настоящем изобретении, вектора (или комбинации векторов), предлагаемого в настоящем изобретении, клетки, предлагаемой в настоящем изобретении или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для (I)
30 профилактики и/или лечения малярии; или для (II) диагностики малярии. Таким образом, в настоящем изобретении предложен также способ снижения малярии или снижения риска заражения *P. falciparum*, включающий: введение индивидууму, нуждающемуся в этом, в терапевтически эффективном количестве

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении, молекулы нуклеиновой кислоты (или комбинации молекул нуклеиновых кислот), предлагаемой в настоящем изобретении, вектора (или комбинации векторов), предлагаемого в настоящем изобретении, клетки, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении. Кроме того, в настоящем изобретении предложено также применение антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающего фрагмента, молекулы нуклеиновой кислоты (или комбинации молекул нуклеиновых кислот), предлагаемой в настоящем изобретении, вектора (или комбинации векторов), предлагаемого в настоящем изобретении, клетки, предлагаемой в настоящем изобретении или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства для профилактики, лечения или ослабления малярии.

15 Методы диагностики могут включать приведение антитела в контакт с образцом. Такие образцы могут быть выделены из организма индивидуума, например, могут представлять собой выделенный образец ткани, взятый, например, из носовых проходов, синусовых пазух, слюнных желез, легкого, печени, поджелудочной железы, почки, уха, глаза, плаценты, пищеварительного тракта, сердца, яичников, гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, головного мозга, кожи или крови, например, плазмы или сыворотки. Методы диагностики могут включать также обнаружение комплекса антиген/антитело, прежде всего после контакта антитела с образцом. Такую стадию обнаружения, как правило, осуществляют в лаборатории, т.е. без контакта с телом человека или животного. Примеры методов обнаружения хорошо известны специалистам в данной области и включают, например, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ).

30 Профилактика малярии относится, прежде всего, к профилактическим мероприятиям, если у индивидуума не диагностирована малярия (либо диагностику не осуществляли, либо результаты диагноза отрицательные) и/или у индивидуума не проявляются симптомы малярии. В отличие от этого, в случае терапевтических мероприятий у индивидуума, как правило, диагностирована малярия и/или проявляются симптомы малярии. Следует отметить, что понятия

«лечение» малярии и «терапия»/«терапевтические мероприятия» в отношении малярии включают (полное) излечение, а также ослабление/уменьшение малярии или связанных с ней симптомов.

Краткое описание чертежей

5 Ниже приведено краткое описание прилагаемых чертежей. Чертежи предназначены для более подробной иллюстрации настоящего изобретения. Однако они никоим образом не направлены на ограничение объекта изобретения.

На чертежах показано:

10 на фиг. 1 – результаты описанного в примере 3 анализа инвазии/созревания спорозоитов после обработки контрольным антителом (А) и антителами MGU10 (Б), MGU10v2 (В) и MGU10v2_LS (Г), в котором каждое антитело тестировали в пяти разведениях;

15 на фиг. 2 - результаты описанного в примере 4 анализа скольжения спорозоитов после обработки контрольным антителом (А) и антителами MGU10 (Б) и MGU10v2_LS (В), в котором каждое антитело тестировали в пяти разведениях;

20 на фиг. 3 - результаты описанного в примере 5 анализа спорозоитного траверсирования после обработки контрольным антителом (А) и антителами MGU10 (Б) и MGU10v2_LS (В), в котором каждое антитело тестировали в пяти разведениях;

на фиг. 4 - результаты описанного в примере 6 анализа димеризации (димеры) и агрегации (НМВ) антител MGU10v2_LS (верхняя панель) и MGU10_LS (нижняя панель) при 40°C в указанных двух различных буферах;

25 на фиг. 5 – результаты описанной в примере 7 оценки защиты *in vivo*, обеспечиваемой антителами MGU10 в опыте по контрольному заражению; представлены данные об уровне биолуминесценции (А) и проценте ингибирования (Б);

30 на фиг. 6 результаты описанной в примере 8 оценки защиты *in vivo*, обеспечиваемой антителами MGH2 в опыте по контрольному заражению; представлены данные об уровне биолуминесценции (А) и проценте ингибирования (Б);

на фиг. 7 - результаты описанной в примере 9 оценки связывания MGU10v2 и MGU10v8 с пептидами NANP (А) и NPDP19 (Б).

Примеры

Ниже представлены конкретные примеры, иллюстрирующие различные варианты осуществления и аспекты изобретения. Однако объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными вариантами осуществления изобретения, представленными в настоящем описании. Описанные ниже процедуры приведены для более ясного понимания настоящего изобретения и осуществления его на практике специалистами в данной области. Однако объем настоящего изобретения не ограничивается приведенными в качестве примера вариантами осуществления изобретения, которые следует рассматривать только в качестве иллюстраций отдельных аспектов изобретения и способов, которые являются функционально эквивалентными в рамках изобретения. Фактически на основе приведенного выше описания, прилагаемых чертежей и приведенных ниже примеров специалистам в данной области должны стать очевидными различные модификации помимо тех, которые представлены в настоящем описании. Все такие модификации подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1: Создание антител-вариантов MGU10 и MGH2

В последнее время были описаны обладающие большой эффективностью антитела против малярии, обладающие специфичностью в отношении циркумспороzoитного белка (CSP) *Plasmodium falciparum* (Tan J., Sack B.K., Oyen D. и др., A public antibody lineage that potently inhibits malaria infection through dual binding to the circumsporozoite protein. Nat Med.; 24(4), 2018, сс. 401–407. doi:10.1038/nm.4513). Наиболее эффективные обладающие двойной специфичностью антитела, описанные в данном исследовании, включают антитела «MGU10» и «MGH2».

На основе этого при создании настоящего изобретения конструировали следующие варианты MGU10 (SEQ ID NO: 1–8) и MGH2 (SEQ ID NO: 17–27), которые имели аминокислотные модификации в тяжелой и/или легкой цепи указанных референс-антител:

1. MGU10variant1 (MGU10v1), имеющий отличия от MGU10 в каркасных участках (FR) варибельной области тяжелой цепи (VH; SEQ ID NO: 11);

2. MGU10variant2 (MGU10v2), имеющий отличия от MGU10 в CDR3 тяжелой цепи (CDRH3: SEQ ID NO: 12; VH: SEQ ID NO: 13);

3. MGU10variant3 (MGU10v3), имеющий отличия от MGU10 в CDR3 легкой цепи (CDRL3: SEQ ID NO: 14; переменная область легкой цепи (VL): SEQ ID NO: 15);

4. MGU10variant4 (MGU10v4), представляющий собой комбинацию MGU10v1 и MGU10v2 и, следовательно, имеющий отличия от MGU10 в CDR3 тяжелой цепи (CDRH3; SEQ ID NO: 12) и в FR тяжелой цепи (VH; SEQ ID NO: 16);

5. MGU10variant5 (MGU10v5), представляющий собой комбинацию MGU10v1 и MGU10v3 (включая VH MGU10v1 и VL MGU10v3) и, следовательно, имеющий отличия от MGU10 в FR тяжелой цепи (VH; SEQ ID NO: 11) и в CDRL3 (CDRL3: SEQ ID NO: 14; VL: SEQ ID NO: 15);

6. MGU10variant6 (MGU10v6), представляющий собой комбинацию MGU10v2 и MGU10v3 (включая VH MGU10v2 и VL MGU10v3) и, следовательно, имеющий отличия от MGU10 в CDRH3 (CDRH3: SEQ ID NO: 12; VH: SEQ ID NO: 13) и в CDRL3 (CDRL3: SEQ ID NO: 14; VL: SEQ ID NO: 15);

7. MGU10variant7 (MGU10v7), представляющий собой комбинацию MGU10v1, MGU10v2 и MGU10v3 (включая VH MGU10v4 и VL MGU10v3) и, следовательно, имеющий отличия от MGU10 в CDRH3 (SEQ ID NO: 12) и FR тяжелой цепи (VH; SEQ ID NO: 16) и в CDRL3 (CDRL3: SEQ ID NO: 14; VL: SEQ ID NO: 15); и

8. MGH2variant1 (MGH2v1), имеющий отличия от MGH2 в CDR3 легкой цепи (CDRL3: SEQ ID NO: 28; VL: SEQ ID NO: 29).

Обзор SEQ ID NO последовательностей CDR и VH/VL в сравнении с MGU10 и MGH2 соответственно представлен в таблице 2:

Таблица 2

Название антитела	Тяжелая цепь				Легкая цепь			
	CDR1	CDR2	CDR3	VH	CDR1	CDR2	CDR3	VL
MGU10	1	2	3	7	4	5	6	8
MGU10v1	1	2	3	11	4	5	6	8
MGU10v2	1	2	12	13	4	5	6	8
MGU10v3	1	2	3	7	4	5	14	15
MGU10v4	1	2	12	16	4	5	6	8
MGU10v5	1	2	3	11	4	5	14	15
MGU10v6	1	2	12	13	4	5	14	15
MGU10v7	1	2	12	16	4	5	14	15

Название антитела	Тяжелая цепь				Легкая цепь			
	CDR1	CDR2	CDR3	VH	CDR1	CDR2	CDR3	VL
MGH2	17	18	19	24	20	21/22	23	25
MGH2v1	17	18	19	24	20	21/22	28	29

Пример 2: Антитела, предлагаемые в изобретении, обладают двойной специфичностью

У Тап с соавторами, 2018 продемонстрировано, что наиболее эффективные антитела, представленные в их исследовании, включая MGU10 и MGH2, одновременно таргетируют эпитопы в (I) области NANP-повторов CSP и (II) N-концевой области CSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами (Tan J., Sack B.K., Oyen D. и др., A public antibody lineage that potently inhibits malaria infection through dual binding to the circumsporozoite protein. Nat Med.; 24(4), 2018, сс. 401–407. doi:10.1038/nm.4513). Кроме того, в этом исследовании продемонстрировано, что очень высокая эффективность указанных антител обусловлена их двойной специфичностью, в то время как антитела, таргетирующие только один из эпитопов CSP, как правило, являются менее эффективными.

В соответствии с этим получали антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, и тестировали их в отношении способности связываться с обоими эпитопами, описанными у Тап с соавторами, 2018: в (I) области NANP-повторов CSP и (II) N-концевой области CSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами.

Для этой цели получали антитела MGU10v1, MGU10v2, MGU10v3 MGH2v1. А именно, антитела синтезировали на фирме Genscript и субклонировали в векторах для экспрессии IgG1 и каппа- или лямбда-цепей. Очищенные плазмиды тяжелых и легких цепей объединяли и использовали для трансфекции клеток Expi293F (фирма ThermoFisher Scientific) с применением полиэтиленимина (микромасштабная трансфекция (600 мкл) в 96-луночной планшете). В день 6 отбирали трансфектированные клетки и собирали супернатанты путем центрифугирования и фильтрации.

Общие IgG, присутствующие в супернатантах, количественно оценивали с использованием 96-луночных планшетов MaxiSorp (фирма Nunc), сенсibilизированных 10 мкг/мл козьего античеловеческого IgG (фирма SouthernBiotech). Затем планшеты блокировали ЗФР, содержащим 1% БСА, и

инкубировали с титрованными моноклональными антителами, используя сертифицированный референтный материал 470 (Certified Reference Material 470, ERMs-DA470, фирма Sigma-Aldrich) в качестве стандарта. Затем планшеты промывали и инкубировали с разведенным в соотношении 1/500

5 конъюгированным со щелочной фосфатазой (AP) козьим античеловеческим IgG (фирма Southern Biotech). Добавляли субстрат (*para*-нитрофенилфосфат (*p*-NPP), фирма Sigma) и планшеты считывали при длине волны 405 нм для определения величин оптической плотности (ОП).

Для тестирования специфического связывания антитела с (I) областью
10 NANP-повторов CSP и (II) N-концевой областью CSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами планшеты для ELISA сенсibilizировали 10 мкг/мл авидина (фирма Sigma). Планшеты блокировали ЗФР, содержащим 1% БСА, и инкубировали с 1 мкг/мл биотинилированного NANP-пептида (SEQ ID NO: 34) или с 1 мкг/мл биотинилированного NPDP-
15 пептида (SEQ ID NO: 35). Планшеты промывали и инкубировали с титрованными моноклональными антителами, а затем с разведенным в соотношении 1/500 конъюгированным с AP козьим античеловеческим IgG (фирма Southern Biotech) и субстратом *p*-NPP. Для каждого протестированного образца рассчитывали величины EC₅₀ (нг/мл) с помощью нелинейного
20 регрессионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.

В таблице 3 представлены результаты для MGU10 и его вариантов MGU10v1, MGU10v2 и MGU10v3, а в таблице 4 для MGH2 и его варианта MGH2v1:

25 Таблица 3

Антитело	NANP, EC ₅₀ (нг/мл)	NANP, EC ₅₀ (нг/мл)
MGU10	34,3	26,1
MGU10v1	28,51	22,54
MGU10v2	26,79	20,45
MGU10v3	26,28	25,08

Таблица 4

Антитело	NANP, EC ₅₀ (нг/мл)	NPDP, EC ₅₀ (нг/мл)
MGH2	27,88	48,8
MGH2v1	22,32	65,82

Неожиданно было установлено, что все протестированные варианты MGU10 обладали повышенной аффинностью связывания с обоими эпитопами CSP, в то время как MGH2v1 обладал повышенной по сравнению с MGH2 аффинностью связывания только с областью NANP-повторов.

Пример 3: Анализ инвазии/созревания спорозоитов

Вариант антитела MGU10v2 был отобран для дальнейшей характеристики с помощью функциональных анализов. Анализ инвазии/созревания спорозоитов представляет собой функциональный анализ для тестирования воздействий антител на инфективность спорозоитов. Спорозoitная инвазия в гепатоциты и последующее созревание с образованием экзоэритроцитарных форм представляет собой важную стадию в процессе заражения малярией.

Криоконсервированные человеческие первичные гепатоциты высевали в титрационный микропланшет и инкубировали в течение 2 дней. Спорозоиты из слюнной железы *Plasmodium falciparum* NF54 выделяли из комаров *An. Stephensi*, зараженных *P. falciparum*. Для каждой лунки спорозоиты предварительно инкубировали с серийно разведенным образцом антитела в течение 30 мин и после этого переносили на гепатоциты. Через 3 ч не внедрившиеся спорозоиты смывали и клетки инкубировали в течение 4 дней. Клетки фиксировали и окрашивали антителом к HSP70 и DAPI. Количество ядер гепатоцитов и HSP70-позитивных форм количественно оценивали с помощью автоматизированной высокоэффективной системы (клеточной) визуализации.

При проведении этого анализа вариант антитела MGU10v2 сравнивали с родительским антителом MGU10. Кроме того, тестировали Fc-вариант «MGU10v2_LS» MGU10v2, который отличался от варианта антитела MGU10v2 только тем, что он содержал мутации M428L и N434S (EU нумерация) в константной области тяжелой цепи (аминокислотная последовательность тяжелой цепи MGU10v2_LS: SEQ ID NO: 100). Таким образом, переменные области MGU10v2_LS были идентичны переменным областям MGU10v2. В качестве контроля применяли нерелевантное антитело. Каждый образец антитела тестировали в пяти разведениях, осуществляя по две повторности на разведение. Обработанные 3SP2/Atovaquone спорозоиты применяли в качестве

MIN-контроля (контроля нижнего порога), а обработанные наполнителем спорозоиты применяли в качестве МАХ-контроля (контроля верхнего порога).

Данные выражали в виде общего количества ядер гепатоцитов, общего количества HSP70-позитивных форм, % инфицированных гепатоцитов.

- 5 Величины IC₅₀ оценивали с помощью четырехпараметрической нелинейной регрессионной модели с использованием метода наименьших квадратов для достижения наилучшей подгонки. Полученные величины (выраженные в мкг/мл) представлены ниже в таблице 5:

Таблица 5

Антитело	IC ₅₀ (мкг/мл)
MGU10	0,418
MGU10v2	0,302
MGU10v2_LS	0,179
контроль	> 10

10

Графическое представление результатов приведено на фиг. 1. Все антитела за исключением контрольного антитела функционально блокировали развитие печеночной стадии шизонтов в человеческих первичных гепатоцитах. Важно отметить, что антитело-вариант MGU10v2 оказалось более эффективным, чем родительское антитело MGU10, а дополнительный Fc-вариант MGU10v2_LS оказался наиболее эффективным.

15

Пример 4: Анализ скольжения спорозоитов

Анализ скольжения спорозоитов представляет собой функциональный анализ, посредством которого можно оценивать влияние соединений на скользкую подвижность спорозоитов. Спорозоиты *Plasmodium* переносили на кожу позвоночного-хозяина посредством укуса зараженного комара. Подвижность спорозоитов является имеющей решающее значение предпосылкой для трансмиссии и успешного заражения позвоночного-хозяина. Подвижность представляет собой первый механизм паразитарной системы, который можно ингибировать и который, следовательно, представляет интерес с точки зрения стратегий вмешательства.

25

Планшеты сенсibilизировали анти-CSP МАт 3SP2 для захвата выделенного CSP (циркумспорозоитного белка). Свежие спорозоиты из слюнных желез выделяли из комаров *An. Stephensi*, зараженных *P. falciparum* и предварительно инкубировали с серийно разведенным образцом (5

30

разведений/образец) в течение 30 мин и затем переносили на
сенсibilизированные 3SP2 лунки. Через 90 мин спорозоиты смывали,
фиксируют следы скольжения и окрашивали биотинилированным антителом к
CSP, а затем конъюгатом стрептавидин-AF555. Следы скольжения выявляли с
5 помощью автоматизированной высокоэффективной системы визуализации и
анализировали общую длину следов скольжения с помощью алгоритмов
машинного обучения.

При проведении указанного анализа антитело-вариант MGU10v2_LS
сравнивали с родительским антителом MGU10. В качестве контроля применяли
10 нерелевантное антитело. Каждый образец антитела тестировали в пяти
разведениях, осуществляя по две повторности на разведение. Обработанные
3SP2/грамицидином спорозоиты применяли в качестве MIN-контроля, а
обработанные наполнителем спорозоиты применяли в качестве MAX-контроля.

Все следы скольжения количественно оценивали с помощью анализа
15 изображений и представляли в виде относительных уровней флуоресценции.
Величины IC₅₀ оценивали с помощью четырехпараметрической нелинейной
регрессионной модели с использованием метода наименьших квадратов для
достижения наилучшей подгонки. Полученные величины (выраженные в мкг/мл)
представлены ниже в таблице 6:

20 Таблица 6

Антитело	IC ₅₀ (мкг/мл)
MGU10	0,975
MGU10v2_LS	0,748
контроль	> 10

Графическое представление результатов приведено на фиг. 2. Антитела
MGU10 и MGU10v2_LS, в отличие от контрольного антитела, функционально
блокировали скользящую способность спорозоитов *P. falciparum*. Антитело-
25 вариант MGU10v2_LS обладало большей эффективностью, чем родительское
антитело MGU10.

Пример 5: Анализ спорозоитного траверсирования

Спорозоиты плазмодия откладываются на коже позвоночного-хозяина. При
перемещении спорозоитов к печени они могут проникать внутрь клеток-хозяев и
30 выходить из них, находясь внутри кратковременных вакуолей, указанный
процесс называют траверсированием клетки. Траверсирование позволяет

спорозоидам пересекать клеточные барьеры и ускользать от иммунного ответа хозяина, что представляет собой имеющую решающее значение предпосылку для успешного заражения позвоночного-хозяина. Анализ спорозойного траверсирования спорозоидами представляет собой функциональный анализ, с помощью которого можно оценивать воздействия соединений на траверсирование клетки спорозоидами.

Клетки человеческой гепатомы (НС-О4) высевали в титрационные микропланшеты и выращивали практически до конфлюэнтности. Свежие спорозойты из слюнной железы *P. falciparum* выделяли из комаров *An. stephensi* и предварительно инкубировали с разведенным IgG в течение 30 мин, после чего добавляли родамин-декстран. После инкубации в течение 1 ч при 37°C ядра клеток окрашивали DAPI. Уровни флуоресценции траверсированных клеток количественно оценивали с помощью автоматизированной высокопроизводительной системы визуализации.

При осуществлении этого анализа антитело-вариант MGU10v2_LS сравнивали с родительским антителом MGU10. В качестве контроля применяли нерелевантное антитело. Каждый образец антитела тестировали в пяти разведениях, осуществляя по две повторности на разведение. Обработанные 3SP2/цитохолозином D спорозойты применяли в качестве MIN-контроля, а обработанные наполнителем спорозойты применяли в качестве MAX-контроля.

Данные выражали в виде % траверсированных клеток относительно MIN- и MAX-контролей на планшете для анализа. Величины IC₅₀ оценивали с помощью четырехпараметрической нелинейной регрессионной модели с использованием метода наименьших квадратов для достижения наилучшей подгонки.

Полученные величины (выраженные в мкг/мл) представлены ниже в таблице 7:

Таблица 7

Антитело	IC ₅₀ (мкг/мл)
MGU10	1,928
MGU10v2_LS	1,356
контроль	> 10

Графическое представление результатов приведено на фиг. 3. Антитела MGU10 и MGU10v2_LS, в отличие от контрольного антитела, функционально блокировали траверсирование клеток спорозоидами *P. falciparum*. Антитело-

вариант MGU10v2_LS обладало большей эффективностью, чем родительское антитело MGU10.

Пример 6: Стабильность антител

Для тестирования стабильности антитело-вариант MGU10v2_LS сравнивали с его родительской версией MGU10_LS. MGU10_LS отличается от родительского антитела MGU10 только тем, что оно содержит мутации M428L и N434S (EU нумерация) в константной области тяжелой цепи (аминокислотная последовательность тяжелой цепи MGU10_LS: SEQ ID NO: 101) Поэтому переменные области MGU10_LS идентичны переменным областям MGU10. Антитело-вариант MGU10v2_LS и его родительскую версию MGU10_LS подвергали тепловому стрессу в различных условиях.

Для этой цели антитело-вариант MGU10v2_LS и его родительскую версию MGU10_LS инкубировали при 40°C в натрий-ацетатном буфере при pH 5,6 в течение двух недель. Образование агрегатов и димеров (высоко- и низкомолекулярных видов) оценивали с помощью гель-фильтрации. Результаты представлены ниже в таблице 8:

Таблица 8

	MGU10_LS			MGU10v2_LS		
	% HMWS	% мономеров	% LMWS	% HMWS	% мономеров	% LMWS
без стресса	0,63	99	0,37	0,22	99,38	0,4
40°C	4,65	92,83	2,52	4,29	93,09	2,62

HMWS: высокомолекулярные виды, свидетельствующие об агрегации; LMWS: низкомолекулярные виды, свидетельствующие об образовании димеров; % мономеров характеризует антитело, не подвергнутые димеризации или агрегации.

Для дополнительной оценки стабильности и агрегации МАт MGU10 родительское и сконструированные МАт тестировали в двух различных буферах при различных значениях pH. Для сравнения димеризации и агрегации МАт в различных буферах в партиях МАт после очистки осуществляли замену буфера на 50мМ Na-ацетат, 50мМ NaCl, pH 5,5 или на 20мМ Na-цитрат, 50мМ NaCl, pH 6,0. Для оценки молекулярной массы видов МАт через 4 и 15 дней применяли гель-фильтрацию, используя для расчета размера смесь белковых компонентов ВЕН450 SEC Protein Standard Mix 5 (тироглобулин, IgG, БСА, миоглобин, урацил).

Результаты представлены на фиг. 4. В случае антитела-варианта MGU10v2_LS образовывалось меньшее количество высокомолекулярных видов (меньшее количество агрегатов) при выдерживании в течение двух недель при 40°C в 50мМ Na-ацетатном/50мМ NaCl-буфере, рН 5,5, по сравнению с его 5 родительской версией MGU10_LS. Следовательно, антитело-вариант MGU10v2_LS обладало более высокой стабильностью по сравнению с родительским антителом.

Пример 7: Защита *in vivo*, обеспечиваемая антителом-вариантом MGU10v2 – опыт по контрольному заражению

10 Для оценки *in vivo* защиты от химерного паразита *P. berghei*, экспрессирующего полноразмерный CSP *P. falciparum*, мышам линии C57BL/6 (n = 5 на группу) инъецировали *i.v.* антитело-вариант MGU10v2_LS из расчета по 54,5 мкг/мышь или соответствующее родительское антитело MGU10_LS из расчета по 100 мкг/мышь. В качестве отрицательного контроля применяли 15 нерелевантное антитело АВ-1245 (100 мкг/мышь). Через 48 ч после инъекции антитела обработанных антителом мышей, а также дополнительную группу наивных мышей (n = 5) подвергали контрольному заражению путем *i.v.* инъекции 2×10^3 химерных спорозоитов *P. berghei*, экспрессирующих полноразмерный CSP *P. falciparum*. Через 42 ч после контрольного заражения 20 мышам инъецировали 100 мкл D-люциферина (30 мг/мл), анестезировали изофлураном и осуществляли визуализацию с помощью системы IVIS Spectrum для измерения биолюминесценции, испускаемой химерными паразитами. % ингибирования рассчитывали относительно наивной группы (уровень заражения в которой принимали за 100%).

25 Результаты представлены на фиг. 5. В отличие от нерелевантного контрольного антитела АВ-1245, как антитело-вариант MGU10v2_LS, так и соответствующее родительское антитело MGU10_LS существенно ингибировали заражение паразитами *in vivo*, при этом уровни ингибирования составляли 80,76% (MGU10v2_LS) и 69,60% (MGU10_LS) соответственно. Таким образом, 30 антитело-вариант MGU10v2_LS обеспечивало более сильное ингибирование инфекции по сравнению с его родительским антителом MGU10_LS.

Пример 8: Защита *in vivo*, обеспечиваемая антителом-вариантом MGH2v1 – опыт по контрольному заражению

Для оценки *in vivo* защиты от химерного паразита *P. berghei*, экспрессирующего полноразмерный CSP *P. falciparum*, мышам линии C57BL/6 (n = 5 на группу) инъецировали *i.v.* антитело-вариант MGH2v1_LS из расчета 100 мкг/мышь или соответствующее родительское антитело MGH2_LS. Fc-варианты MGH2v1_LS и MGH2_LS отличались от MGH2v1 и MGH2 соответственно только наличием двух мутаций в Fc-области, при этом соответствующие переменные области сохранялись. Более конкретно, антитело-вариант MGH2v1_LS отличалось от антитела-варианта MGH2v1 только тем, что оно содержало мутации M428L и N434S (EU нумерация) в константной области тяжелой цепи (аминокислотная последовательность тяжелой цепи MGH2v1_LS: SEQ ID NO: 102). Соответственно антитело MGH2_LS отличалось от антитела MGH2 только тем, что оно содержало мутации M428L и N434S (EU нумерация) в константной области тяжелой цепи (аминокислотная последовательность тяжелой цепи MGH2_LS: SEQ ID NO: 102). Поскольку антитело-вариант MGH2v1 отличалось от родительского антитела MGH2 только в CDR3 легкой цепи (VL), аминокислотные последовательности тяжелой цепи MGH2_LS и MGH2v1_LS были идентичными.

В качестве отрицательного контроля применяли нерелевантное антитело АВ-1245 (100 мкг/мышь). Через 48 ч после инъекции антитела обработанных антителом мышей, а также дополнительную группу наивных мышей (n = 5) подвергали контрольному заражению путем *i.v.* инъекции 2×10^3 химерных спорозоитов *P. berghei*, экспрессирующих полноразмерный CSP *P. falciparum*, согласно методу, описанному в примере 7. Через 42 ч после контрольного заражения CSP мышам инъецировали по 100 мкл D-люциферина, анестезировали изофлураном и осуществляли визуализацию в IVIS-спектре для измерения биолюминесценции, испускаемой химерными паразитами. % ингибирования рассчитывали относительно группы наивных животных (для которых уровень инфекции принимали за 100%).

Результаты представлены на фиг. 6. В отличие от нерелевантного контрольного антитела АВ-1245, как антитело-вариант MGH2v1_LS, так и соответствующее родительское антитело MGH2_LS, ингибировали заражение

паразитами *in vivo*, при этом уровни ингибирования составляли 38,62% (MGH2v1_LS) и 25,23% (MGH2_LS) соответственно. Таким образом, антитело-вариант MGH2v1_LS обеспечивало более сильное ингибирование заражения по сравнению с его родительским антителом MGH2v1_LS.

5 Пример 9: Создание и тестирование других вариантов MGU10/MGU10v2

 Как продемонстрировано выше в примере 6, антитело MGU10v2, которое отличается от MGU10 мутацией D106E, обладало повышенной стабильностью. Не вдаваясь в какую-либо конкретную теорию, при создании изобретения было высказано предположение о том, что мутация D106E приводит к удалению
10 мотива изомеризации и тем самым повышает стабильность антитела MGU10v2, что продемонстрировано в примере 6.

 С учетом этого создавали дополнительный вариант антитела MGU10, в который – по сравнению с MGU10v2 – интродуцировали дополнительную мутацию D97E в каркасный участок тяжелой цепи (VH) MGU10v2 для удаления
15 еще одного мотива изомеризации (для дополнительного повышения стабильности и технологичности производства антитела). Таким образом, MGU10v8 содержал те же самые последовательности CDR, что и MGU10v2; и ту же самую последовательность VL, что и MGU10v2 и его родительское антитело MGU10. VH антитела MGU10v8 содержала аминокислотную
20 последовательность, представленную в SEQ ID NO: 104. SEQ ID NO: 106 представляет собой пример нуклеотидной последовательности, кодирующей VH MGHv8.

 Экспрессию антитела-варианта MGU10v8 осуществляли практически таким же образом, как описано в примере 2, с использованием клеток ExpiCHO (в
25 бóльшем объеме, а именно, в объеме 25 или 100 мл, или более), и проводили с помощью ELISA тестирование связывания с (I) областью NANP-повторов CSP («NANP»-пептид и (II) N-концевой областью CSP, перекрывающей стык между N-концевым доменом и NANP-повторами («NPDP»-пептид). Для этой цели использовали сенсibilизированные стрептавидином PierceTM планшеты (фирма
30 Life Technologies) для покрытия либо биотинилированным NANP-пептидом (N-концевое биотинилирование; SEQ ID NO: 34), либо биотинилированным NPDP19-пептидом (N-концевое биотинилирование; SEQ ID NO: 105), применяя каждый в концентрации 5 мкг/мл в блокирующем буфере (ЗФР, 1% БСА).

- Планшеты промывали (ЗФР, 0,05% Твин 20) перед добавлением титрованных антител MGU10v2 или MGU10v8 в течение 90 мин при КТ. После второй стадии промывки добавляли применяемый в качестве вторичного антитела Fcg-специфический F(ab')₂-фрагмент козьего античеловеческого конъюгированного с HRP IgG (фирма Jackson ImmunoResearch) в концентрации 0,8 мкг/мл.
- 5 Краситель Sure Blue ТМВ (фирма Biosconcept) применяли для процедуры окрашивания, которую прекращали путем добавления 1% HCl в воде. Оптическую плотность определяли при 450 нм с помощью ридера для ELISA ELx808IU (фирма Biotek).
- 10 Результаты представлены на фиг. 7. Как продемонстрировано на фиг. 7, связывание антител-вариантов с обоими пептидами, NANP и NPDP19, оказалось очень сходным.

Таблица последовательностей и номера SEQ ID (перечень последовательностей):

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
Аминокислотные последовательности		
MGU10		
SEQ ID NO: 1	GFAFSNYG	CDRH1
SEQ ID NO: 2	IWHDGSLK	CDRH2
SEQ ID NO: 3	TVWYLETPDDGFDI	CDRH3
SEQ ID NO: 4	HGHTSKA	CDRL1
SEQ ID NO: 5	VNSDGS	CDRL2
SEQ ID NO: 6	QAWDSGIWV	CDRL3
SEQ ID NO: 7	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFAFSNYG MNWVRQAPGKGLEWVAVI IWHDGSLK YYTQSV KGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSADDTAMYYCTV WYLETPDDGFDI WGRGTMVTVSS	VH
SEQ ID NO: 8	QLVLTQPPSASASLGVSVTLTCTLS HGHTSKA IA WHQQPGKGPRYLMK VNSDGS HTKGAAPDRF SGSTSGAERHFTISNLQSDDEADYYC QAWDSGIW VFGGGTKLTVL	VL
SEQ ID NO: 9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFAFSN YGMN WVRQAPGKGLEWVAVI IWHDGSLK YY TQSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSADDTA MYYCTV WYLETPDDGFDI WGRGTMVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVK EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCVLSLHEALHSHYTQ KSLSLSPGK	Тяжелая цепь
SEQ ID NO: 10	QLVLTQPPSASASLGVSVTLTCTLS HGHTSKA I AWHQQPGKGPRYLMK VNSDGS HTKGAAP DRFSGSTSGAERHFTISNLQSDDEADYYC QAW DSGIW VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	Легкая цепь
MGU10variant1 (MGU10v1)		
SEQ ID NO: 11	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFAFSN YGMH WVRQAPGKGLEWVAVI IWHDGSLK YY TQSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSADDTA MYYCTV WYLETPDDGFDI WGQGMVTVSS	VH
MGU10variant2 (MGU10v2)		
SEQ ID NO: 12	TVWYLETPDEGFDI	CDRH3

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 13	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFAFSN YGMNWVRQAPGKGLEWVAVI IWHDGSLKYY TQSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSADDTA MYYCTVWYLE TPDEGFDI WGRGTMVTVSS	VH
MGU10variant3 (MGU10v3)		
SEQ ID NO: 14	QAWESGIWV	CDRL3
SEQ ID NO: 15	QLVLTQPPSASASLGVSVTLTCTLS HGHTSKA IAWHQQPGKGPRLMKVNS DGSHTKGAAV PDRFSGSTSGAERHFTISNLQSDDEADYYC QA WESGIWVFGGGTKLTVL	VL
MGU10variant4 (MGU10v4)		
SEQ ID NO: 16	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFAFSN YGMHWVRQAPGKGLEWVAVI IWHDGSLKYY TQSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSADDTA MYYCTVWYLE TPDEGFDI WGQGMVTVSS	VH
MGH2		
SEQ ID NO: 17	GFSFSSYA	CDRH1
SEQ ID NO: 18	TRYDGSNK	CDRH2
SEQ ID NO: 19	AKVGDGTVAGTIDY	CDRH3
SEQ ID NO: 20	QSLVYSDGNTY	CDRL1
SEQ ID NO: 21	KVS	CDRL2
SEQ ID NO: 22	LIYKVSNRD	CDRL2 длинный
SEQ ID NO: 23	MQGTHWWT	CDRL3
SEQ ID NO: 24	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTAS GFSFSSY AMHWVRQAPGKGLEWVAY TRYDGSNKFYL DSVQGRFTISRDNKNTLYLEMDSLRLLEDTAV YFCA KVGDGTVAGTIDY WGQGLTVTVSS	VH
SEQ ID NO: 25	YIVMTQSPLSLPVTGLQPASISCRSS QSLVYSD GNTYLNWYQQRPGQSPRRLIY KVSNRDSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGVYYC MQ G THWWT FGGGTKVEIK	VL
SEQ ID NO: 26	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTAS GFSFSSY AMHWVRQAPGKGLEWVAY TRYDGSNKFYL DSVQGRFTISRDNKNTLYLEMDSLRLLEDTAV YFCA KVGDGTVAGTIDY WGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFVLSHESLYTQKS LSLSPGK	Тяжелая цепь

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 27	YIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSD GNTYLNWYQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GTHWWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	Легкая цепь
MGH2variant1 (MGH2v1)		
SEQ ID NO: 28	MQGTHFWT	CDRL3
SEQ ID NO: 29	YIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSD GNTYLNWYQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ GTHFWTFGQGTKVEIK	VL
Константные области		
SEQ ID NO: 30	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFCSVLHEALSH YTOKSLSLSPGK	Константная область тяжелой цепи
SEQ ID NO: 31	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS	Легкая лямбда-цепь
SEQ ID NO: 32	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	Легкая каппа-цепь
SEQ ID NO: 33	MMRKLAILSVSFLFVEALFQEYQCYGSSSNT RVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGKQENW YSLKKNRSLGENDDGNNEDNEKLRKPKHKK LKQPADGNPDNPANPNVDPNANPNVDPNANP NVDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN NPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN ANPNANPNANPNVDPNANPNANPNANPNANPN NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN NPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNKNN QGNQGHNMPNDPNRNVDENANANSAVKNN NNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCG NGIQVRIKPGSANKPKDEL DYANDIEKKICKM EKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN	PfCSP
SEQ ID NO: 34	NANPNANPNANPNANPNA	NANP-пептид
SEQ ID NO: 35	KQPADGNPDNPANPN	NPDP-пептид

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
Нуклеотидные последовательности		
SEQ ID NO: 36	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGA GTGGTGCAGCCAGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCCGCCAGCGGCTTCGCCTTTTCAA CTACGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCACCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCGTGATC TGGCACGACGGATCCCTGAAGTACTATACAC AGTCTGTGAAGGGCAGGTTACCATCTCTCG CGACAACGCCAAGAATACACTGTTTCTGCAG ATGGATTCTCTGAGCGCCGACGATACCGCCA TGTA CTATTGTACAGTGTGGTATCTGGAGAC CCCCGACGATGGCTTCGATATCTGGGGCCAG GGCACCATGGTGACAGTGAGCTCC	MGU10v1 VH
SEQ ID NO: 37	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGA GTGGTGCAGCCAGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCCGCCAGCGGCTTCGCCTTTTCAA CTACGGCATGAATTGGGTGCGGCAGGCACC TGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCGTGAT CTGGCACGACGGATCCCTGAAGTACTATACA CAGTCTGTGAAGGGCAGGTTACCATCTCTC GCGACAACGCCAAGAATACACTGTTTCTGCA GATGGATTCTCTGAGCGCCGACGATACCGCC ATGTA CTATTGTACAGTGTGGTATCTGGAGA CCCCCGACGAGGGCTTCGATATCTGGGGCA GGGGCACCATGGTGACAGTGAGCTCC	MGU10v2 VH
SEQ ID NO: 38	CAGCTGGTGCTGACACAGCCACCTAGCGCCT CCGCCTCTCTGGGCGTGAGCGTGACCCTGAC ATGCACCCTGTCCCACGGCCACACCTCTAAG GCAATCGCATGGCACCAGCAGCAGCCAGGC AAGGGACCACGGTACCTGATGAAGGTGAAC AGCGACGGATCCCACACAAAGGGAGCAGCA GTGCCAGATCGGTTCCAGCGGCTCCACATCTG GCGCCGAGAGACACTTTACCATCTCTAATCT GCAGAGCGACGATGAGGCCGACTACTATTG TCAGGCCTGGGAGTCCGGAATCTGGGTGTTC GGAGGAGGAACAAAGCTGACCGTGCTG	MGU10v3 VL
SEQ ID NO: 39	TACATCGTGATGACCCAGTCCCCCTGTCTC TGCCTGTGACACTGGGCCAGCCTGCCTCTAT CAGCTGCCGGAGCTCCCAGAGCCTGGTGTAC TCCGACGGCAACACCTACCTGAATTGGTATC AGCAGAGGCCAGGACAGTCCCCACGGAGAC TGATCTATAAGGTGTCTAACAGGGACAGCG GAGTGCCAGATCGCTTCTCCGGATCTGGAAG CGGAACCGACTTTACACTGAAGATCTCTCGG GTGGAGGCCGAGGATGTGGGCGTGTACTAT TGTATGCAGGGCACCCACTTCTGGACATTTG GCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAG	MGH2v1 VL

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 40	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCGGCAGAAGCCTGAGACTG AGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCGCCTTCAGCA ACTACGGCATGAACTGGGTGAGACAGGCC CCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGTGA TCTGGCACGACGGCAGCCTGAAGTACTACA CCCAGAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCA GCAGAGACAACGCCAAGAACACCCTGTTCC TGCAGATGGACAGCCTGAGCGCCGACGACA CCGCCATGTACTACTGCACCGTGTGGTACCT GGAGACCCCGACGACGGCTTCGACATCTG GGGCAGAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAG C	MGU10 VHv1
SEQ ID NO: 41	CAGGTTCAAGTTAGTCGAGAGTGGGGGCGGG GTTGTGCAACCAGGGAGATCGTTGAGGCTC AGCTGCGCAGCCAGTGGCTTCGCCTTCAGTA ATTACGGCATGAACTGGGTTAGGCAGGCTCC TGGCAAAGGTTTGGAGTGGGTAGCAGTGAT TTGGCATGACGGCTCTTTGAAATATTACACA CAGAGTGTGAAAGGAAGATTCACAATCAGC AGAGACAACGCCAAGAATACTCTGTTCTG AGATGGATTCCCTGTCAGCCGACGACACGG CCATGTATTACTGTACCGTGTGGTATCTCGA GACACCCGATGATGGCTTCGACATCTGGGG GAGAGGCACCATGGTTACCGTGAGCAGC	MGU10 VHv2
SEQ ID NO: 42	CAGGTCCAGCTGGTCGAGTCAGGCGGGGGC GTTGTCCAACCGGGACGCTCTTTGCGATTAT CTTGCGCAGCGTCCGGCTTTGCGTTCAGTAA TTATGGCATGAACTGGGTCCGACAAGCTCCC GGAAAAGGGCTGGAATGGGTTGCGGTGATT TGGCATGACGGAAGCTTGAAGTACTATACG CAGTCAGTGAAGGAAGGTTACAATTTCA CGGGATAATGCGAAGAACAACCTATTCTTAC AGATGGACTCACTTTCCGCTGACGACACCGC CATGTATTACTGCACCGTTTGGTACTTGGAA ACGCCGGACGACGGGTTTGATATCTGGGGC AGAGGGACAATGGTTACCGTTTCCTCA	MGU10 VHv3

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 43	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGAGACTG AGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCGCCTTCAGCA ACTACGGCATGAACTGGGTGAGACAGGCC CCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGTGA TCTGGCACGACGGCAGCCTGAAGTACTACA CCCAGAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCA GCAGAGACAACGCCAAGAACACCCTGTTCC TGCAGATGGACAGCCTGAGCGCCGACGACA CCGCCATGTA TACTACTGCACCGTGTGGTACCT GGAGACCCCGACGACGGCTTCGACATCTG GGGCAGAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAG CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCC CCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGG CGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGC TGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAA GAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCC CTGCCCCGCCCCCGAGCTGCTGGGCGGCCCC AGCGTGTTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGG ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGG TGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA CCTACAGAGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCC CGCCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA CACCTGCCCCCCAGCAGAGACGAGCTGAC CAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCCGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGC TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGCTGCACGA GGCCCTGCACAGCCACTACCCAGAAAGAG CCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG	Вариант 1 тяжелой цепи MGU10

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 44	<p>CAGGTT CAGTTAGTCGAGAGTGGGGGCGGG GTTGTGCAACCAGGGAGATCGTTGAGGCTC AGCTGCGCAGCCAGTGGCTTCGCCTTCAGTA ATTACGGCATGAACTGGGTTAGGCAGGCTCC TGGCAAAGGTTTGGAGTGGGTAGCAGTGAT TTGGCATGACGGCTCTTTGAAATATTACACA CAGAGTGTGAAAGGAAGATTCACAATCAGC AGAGACAACGCCAAGAATACTCTGTTCTGTC AGATGGATTCCCTGTCAGCCGACGACACGG CCATGTATTACTGTACCGTGTGGTATCTCGA GACACCCGATGATGGCTTCGACATCTGGGG GAGAGGCACCATGGTTACCGTGAGCAGCGC TTCCACCAAAGGCCCATCCGTCTTCCCCTG GCCCCCTCCTCAAAAAGTACCTCAGGAGGG ACCGCCGCCTTGGGCTGCCTTGAAAAGACT ACTTCCCTGAGCCCGTTACTGTCTCTTGAA CTCCGGCGCTCTGACCTCCGGCGTTCATACG TTTCTGCCGTGCTTCAGTCCAGTGGCTTGT ATTCCCTGAGCTCTGTAGTCACCGTGCCGAG CAGTAGCCTCGGCACACAGACGTACATATGT AACGTGAATCACAGCCATCTAACACTAAA GTCGATAAAAAAGTAGAGCCTAAAAGCTGT GATAAAACCCACACATGTCCGCCATGTCCCG CGCCCGAACTGTTGGGCGGGCCCAAGTGTGT CCTATTCCCACCAAACCGAAAGACACCTTG ATGATCAGTCGCACACCTGAGGTAACCTGCG TGGTCGTCGACGTCTCCCACGAAGACCCCGA GGTCAAGTTTAACTGGTATGTTGATGGCGTC GAGGTACACAATGCAAAAACCAAACCAAGG GAAGAACAATATAATAGTACATATCGCGTG GTGAGTGTCTCACCGTGCTCCACCAGGACT GGCTAAATGGGAAGGAGTATAAATGCAAGG TGAGCAACAAGGCACTCCCGGCCCAATTG AGAAAACCATTTCCAAAGCCAAGGGCCAAC CACGAGAACCACAGGTCTACACCCTCCAC CTTCACGCGACGAGTTGACAAAGAATCAAG TGTCTCTCACCTGTCTTGTGAAGGGTTTTA TCCCAGTGATATCGCGGTGGAATGGGAGAG CAATGGACAACCAGAGAACAATAAAGAC CACCCCGCCTGTCCTGGATTCCGACGGATCT TTCTTCCTTTATTCAAAGTTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGCAAGGGAATGTGTTCA GCTGCTCGGTGCTCCATGAGGCCCTTCACAG CCACTATACGCAGAAGAGCTTATCTCTGAGC CCTGGGAAG</p>	<p>Вариант 2 тяжелой цепи MGU10</p>

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 45	CAGGTCCAGCTGGTTCGAGTCAGGCGGGGGC GTTGTCCAACCGGGACGCTCTTTGCGATTAT CTTGCGCAGCGTCCGGCTTTGCGTTCAGTAA TTATGGCATGAACTGGGTCCGACAAGCTCCC GGAAAAGGGCTGGAATGGGTTGCGGTGATT TGGCATGACGGAAGCTTGAAGTACTATACG CAGTCAGTGAAAGGAAGGTTACAATTTCA CGGGATAATGCGAAGAACA CTCTATTCCCTAC AGATGGACTCACTTTCCGCTGACGACACCGC CATGTATTACTGCACCGTTTGGTACTTGGAA ACGCCGGACGACGGGTTTGATATCTGGGGC AGAGGGACAATGGTTACCGTTTCCTCAGCCA GTACGAAGGGGCCCTCAGTATTTCCGCTAGC GCCGAGCTCAAAGTCGACATCTGGGGGCAC AGCAGCACTGGGATGTCTGGTCAAAGATTA CTTCCCCGAGCCTGTAACCGTTAGTTGGAAT AGTGGTGCCTTAACGAGTGGGGTTCATACAT TTCCAGCGGTA CTCCAGTCCTCAGGGCTCTA CTCCTTATCAAGCGTCGTTACAGTCCCAAGT TCATCGCTAGGTA CTCAA ACTTACATCTGCA ATGTTAACCATAAGCCAGCAATACCAAAG TCGACAAAAAAGTCGAACCGAAGTCCTGCG ACAAGACGCACACGTGTCCACCTTGTCTCTGC CCCGGAGTTATTGGGCGGCCCGTCCGGTGTTT TTGTTTCTCCCAAACCGAAGGATACCCTAA TGATTTTCGAGGACGCCAGAAGTAACATGTGT TGTGGTCGATGTATCTCATGAAGACCCAGAG GTTAAGTTCAACTGGTATGTTCGATGGCGTCG AAGTACACAACGCAAAGACCAAACCCAGGG AAGAACAGTACAATAGTACTTATAGGGTTGT ATCAGTACTTACGGTCCTGCATCAGGACTGG CTTAACGGTAAAGAGTACAAATGTAAGGTG TCTAATAAGGCACTGCCCGGCCAATTGAAA AAACCATCTCGAAAGCTAAGGGCCAGCCCA GAGAACCTCAAGTGTACACGCTTCCGCCGA GTCGCGACGAACTGACTAAGAACCAGGTTT CTCTGACTTGCCTAGTTAAAGGTTTCTACCC GTCGGACATAGCAGTCGAATGGGAAAGCAA CGGCCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCAC GCCTCCGGTGCTCGATTCCGGATGGGTCTTTC TTTTTATATTCGAAATTAACCGTGGATAAAA GTCGGTGGCAACAAGGTAATGTTTTTCAGTTG TTCTGTCCTTACGAAGCCCTACATTCGCAC TACACGCAAAAAGAGTTTAAGTTTGTACCCG GGAAG	Вариант 3 тяжелой цепи MGU10

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 46	CAGCTGGTGCTGACCCAGCCCCCAGCGCC AGCGCCAGCCTGGGCGTGAGCGTGACCCTG ACCTGCACCCTGAGCCACGGCCACACCAGC AAGGCCATCGCCTGGCACCAGCAGCAGCCC GGCAAGGGCCCCAGATACCTGATGAAGGTG AACAGCGACGGCAGCCACACCAAGGGCGCC GCCGTGCCCGACAGATTCAGCGGCAGCACC AGCGGGCGCCGAGAGACACTTCACCATCAGC AACCTGCAGAGCGACGACGAGGGCCGACTAC TACTGCCAGGCCTGGGACAGCGGCATCTGG GTGTTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGACCGTG CTG	MGU10 VLv1
SEQ ID NO: 47	CAGTTGGTGTTGACCCAACCACCGTCTGCCT CTGCAAGTCTGGGGGTGTCTGTGACACTTAC TTGCACGCTGTCTCACGGGCACACAAGCAA GGCCATTGCTTGGCACCAACAGCAGCCTGGC AAGGGACCTCGGTACTTGATGAAGGTCAAC TCCGACGGCAGTCATACCAAAGGTGCAGCA GTGCCGGATAGATTTTCCGGCTCCACAAGTG GCGCGGAGCGCCACTTTACCATCTCCAACCT TCAGAGCGATGACGAAGCTGATTATTATTGT CAGGCCTGGGACTCAGGCATATGGGTATTTCG GGGGGGGGACCAAGCTCACCGTGTTA	MGU10 VLv2
SEQ ID NO: 48	CAACTCGTTCTCACCCAACCGCCTTCAGCCA GCGCCAGTCTCGGAGTATCGGTGACCCTTAC GTGCACACTCTCACACGGCCACACGTCGAA GGCTATAGCCTGGCATCAGCAACAACCGGG CAAAGGACCGGTTATCTAATGAAGGTCAA TTCCGACGGATCTCATACAAAAGGGCGCCGCC GTACCTGACCGCTTTAGCGGGAGTACGTCCG GGGCAGAGCGTCATTTACGATAAGTAATCT CCAGTCCGATGACGAGGCTGACTATTATTGT CAGGCCTGGGACTCAGGTATTTGGGTATTTG GAGGGGGGACCAAGTTGACGGTCTTA	MGU10 VLv3

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 49	<p>CAGCTGGTGCTGACCCAGCCCCCAGCGCC AGCGCCAGCCTGGGCGTGAGCGTGACCCTG ACCTGCACCCTGAGCCACGGCCACACCAGC AAGGCCATCGCCTGGCACCAGCAGCAGCCC GGCAAGGGCCCCAGATACCTGATGAAGGTG AACAGCGACGGCAGCCACACCAAGGGCGCC GCCGTGCCCGACAGATTCAGCGGCAGCACC AGCGGGCGCCGAGAGACACTTCACCATCAGC AACCTGCAGAGCGACGACGAGGGCCGACTAC TACTGCCAGGCCTGGGACAGCGGCATCTGG GTGTTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGACCGTG CTGGGCCAGCCCAAGGCCGCCCCCAGCGTG ACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGC AGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGA TCAGCGACTTCTACCCCGGCGCCGTGACCGT GGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAA GGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAA GCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAG CTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGA GAGCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTGAC CCACGAGGGCAGCACCGTGGAGAAGACCGT GGCCCCACCGAGTGCAGC</p>	<p>Вариант 1 легкой цепи MGU10</p>
SEQ ID NO: 50	<p>CAGTTGGTGTTGACCCAACCACCGTCTGCCT CTGCAAGTCTGGGGGTGTCTGTGACACTTAC TTGCACGCTGTCTCACGGGCACACAAGCAA GGCCATTGCTTGGCACCAACAGCAGCCTGGC AAGGGACCTCGGTA CTTGATGAAGGTCAAC TCCGACGGCAGTCATAACCAAGGTGCAGCA GTGCCGGATAGATTTTCCGGCTCCACAAGTG GCGCGGAGCGCCACTTTACCATCTCCAACCT TCAGAGCGATGACGAAGCTGATTATTATTGT CAGGCCTGGGACTCAGGCATATGGGTATTTCG GGGGGGGGACCAAGCTCACCGTGTTAGGGC AACCGAAAGCGGCACCCAGTGTGACCCTGT TTCCCCCAGCAGTGAGGAACTCCAGGCAA ATAAGGCCACTTTGGTCTGTCTGATTAGTGA TTTTTATCCCGGGCAGTCACCGTGGCTTGG AAAGCGGACTCTTCTCCCGTAAAAGCCGGA GTCGAGACCACTACACCGTCTAAGCAGAGT AATAACAAATATGCTGCTAGCTCTTACCTGT CCCTGACACCAGAACAGTGGAAGTCCCATA GGAGTTATAGCTGCCAGGTCACACACGAGG GGAGCACCGTGGAGAAGACAGTTGCACCCA CTGAGTGCTCC</p>	<p>Вариант 2 легкой цепи MGU10</p>

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 51	СААСТСГТТСТСАССААССГССТСАСГСА ГСГССАГТСТСГГАГТАТСГГТГАСССТТАС ГТГСАСАСТСТСАСАСГССАСАСГТСГАА ГГСТАТАГССТГГСАТСАГСАААССГГГ САААГГАСССГТТАТСТААТГААГГТСАА ТТССГАССГАТСТСАТАСААААГГСССГСС ГТАССТГАССГСТТАГСГГГАГТАСГТССГ ГГГСАСАГСГТСАТТТСАСГАТААГТААТСТ ССАГТССГАТГАСГАГГТГАСТАТТАТТГТ САГГССТГГГАСТСАГГТАТТТГГГТАТТГ ГАГГГГГГАССААГТТГАСГГТСТТАГГСС АСГСТААГГСССГСССГТСТГТАСТТТАТТ СССТССТТСТСГГАГГАСТТСАГГССААС ААГГССАСССТТГАТГТСТТАТАТССГАСТ ТТТАТСТТГГАГССГТТАСТГТТГСГТГГАА ГГССГАСТСГТГССТГТСААГГССГГГГТС ГАГАСТАСГАССССТТСАААГСАААГТААС ААТААГТАСГТГСААГТСТТАТСТГТСАС ТААСГССТГАСГАТГГААГТГСАСАГАТ САТААГТГССАГГТАСССАТГААГГГА ГСАСТГТГГАААААССГТТГСАССААСТГ ААТГСАСГ	Вариант 3 легкой цепи MGU10
SEQ ID NO: 52	САГГТГСАСГТГГТГГАГАСГГСССГССС ГТГГТГСАССССГСССГСАССТГАГАСТГ АСГТГСАССССГСАСГГСТТСАССТТСАС ГТАСГССАТГСАСТГГГТГАГАСАГССС ССГГСААГГГССТГГАГТГГГТГГССТАСА ССАГАТАСГАСГСАСГАСАААГТТСТАСС ТГГАСАСГСТГСАСГГСАГАТТСАССАТСА ГСАГАГАСААСАГАСААГАААСССТГТАС ТГГАГАТГГАСАСССТГАГАСТГГАГГАСА ССГССГТГАСТТСТГСГССААГГТГГГСС ССГСАССГТГСССГСАССАТСАСТАСТГ ГГГССАГГГСАСССТГГТГАСССГТГАСГА С	MGH2 VHv1
SEQ ID NO: 53	САГГТГСАСГТГГТГГАААГСССГГГГГГА ГТСГТГСАСССТГСССГСТСТТТГСГГСТГТ СТТГТАСГГСТТСТГГАТТСТСАТТСТСТТ ТАСГССАТГСАСТГГГТССССАГГССС ГГГААГГГГСТГГААТГГГТТГССТАСАСА АГГТАТГАТГГТТСАААААГТТСТАСТТАГ АТТСАГТГСАГГГТАГАТТСАСТАААГСС ГГАСААТАГАТААГАААСТСТТАССТАГА ААТГГАСТСТСТСАГАСТГГААГАТАССГ ГТГТАСТТСТГТГТАААГГТТГГГГАСГГ ССГТТГСССГСАСААТСАСТАТТГГГГАСА АГГГАСССТСГТСАСГАТСАГСТСГ	MGH2 VHv2

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 54	CAAGTCCAGCTTGTCTGAGTCGGGGGAGGG GTTGTCCAGCCTGGTGGTAGCTTACGCCTGA GTTGTACAGCATCGGGGTTTAGCTTCTCTTC CTATGCGATGCACTGGGTGAGACAGGCTCCC GGAAAGGGCTTAGAGTGGGTGGCCTACACT CGGTATGACGGTTCGAATAAGTTTTACTTAG ACAGCGTTCAGGGTAGGTTACCCATCTCACG TGATAATAGTAAGAATACATTATATCTTGAG ATGGACAGCCTTCGGTTGGAGGATACTGCCG TCTACTTTTGTGCTAAGGTAGGCGATGGTAC GGTAGCAGGCACGATAGATTACTGGGGCCA AGGAACGTTGGTCACTGTCTCTTCA	MGH2 VHV3

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 55	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCGGCGGCAGCCTGAGACTG AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCAGCTTCAGCA GCTACGCCATGCACTGGGTGAGACAGGCC CCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACA CCAGATACGACGGCAGCAACAAGTTCTACC TGGACAGCGTGCAGGGCAGATTCACCATCA GCAGAGACAACAGCAAGAACACCCTGTACC TGGAGATGGACAGCCTGAGACTGGAGGACA CCGCCGTGTA CT TCTGCGCCAAGGTGGGCGA CGGCACCGTGGCCGGCACCATCGACTACTG GGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAG CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCC CCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGG CGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGC TGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAA GAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCC CTGCCCCGCCCCGAGCTGCTGGGCGGCCCC AGCGTGTTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGG ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGG TGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AGGACCCCGAGGTGAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCA CCTACAGAGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCC CGCCCCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA CACCTGCCCCCCAGCAGAGACGAGCTGAC CAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGT GAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCGCTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGC TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTCACTGCAGCGTGCTGCACGA GGCCCTGCACAGCCACTACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG	Вариант 1 тяжелой цепи MGH2

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 56	CAGGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGGGGGGA GTCGTGCAGCCTGGCGGCTCTTTGCGGCTGT CTTGTACGGCTTCTGGATTCTCATTCTCTTCC TACGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCGCCC GGGAAGGGGCTGGAATGGGTTGCCTACACA AGGTATGATGGTTCAAACAAGTTCTACTTAG ATTCAGTGCAGGGTAGATTCACTATAAGCCG GGACAATAGTAAGAACA CTCTCTACCTAGA AATGGACTCTCTCAGACTGGAAGATACCGCT GTGTA CTCTGTGCTAAGGTTGGGGACGGCA CCGTTGCCGGCACAATCGACTATTGGGGACA AGGGACCCTCGTCACAGTCAGCTCGGCCAGT ACCAAGGGCCCCAGTGTGTTCCCTTTGGCCC CTTCTAGCAAATCAACGTCAGGGGGGACAG CCGCCCTTGGGTGTCTTGTAAGATTATTT TCCTGAGCCGGTGACCGTTTCCTGGAATAGT GGAGCACTGACAAGCGGCGTACATACCTTC CCAGCAGTGCTCCAATCAAGTGGGCTATACA GTCTGAGTAGCGTGGTCACCGTGCCATCTTC CTCTCTGGGAACTCAAACCTATATTTGCAAC GTTAATCACAAACCTTCTAATACGAAAGTCG ATAAGAAGGTAGAACCGAAGTCCTGCGACA AAACCCACACATGCCCTCCGTGCCAGCCCC TGAGCTACTGGGCGGCCCTCTGTGTTTTTG TTTCCCCAAAACCTAAGGATACCTTAATGA TCTCAAGAACACCCGAGGTGACCTGCGTCGT GGTAGATGTTTCTCACGAGGACCCTGAGGTT AAATTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTCCATAACGCCAAGACTAAACCAAGAGAA GAGCAGTACA ACTCCACATACAGGGTTGTGT CTGTGCTGACGGTCTTACACCAAGACTGGCT TAACGGCAAAGAGTATAAATGCAAGGTGAG TAATAAAGCGCTTCCTGCCCAATCGAAAAG ACCATCAGTAAAGCCAAAGGACAGCCCAGG GAGCCTCAAGTCTACACGTTACCTCCCTCAA GGGATGAGCTACCAAAAACCAGGTGTCTC TGACCTGCCTGGTTAAGGGCTTTTATCCTTC AGACATCGCTGTTGAGTGGGAATCAAATGG GCAGCCAGAAAATAACTATAAACTACCCC TCCTGTGCTGGACAGTGACGGTTCGTTCTTC CTCTATAGTAAGTTGACCGTGGATAAAAAGCC GATGGCAGCAGGGAAATGTGTT CAGCTGCT CTGTA CTACATGAGGCCCTCCACAGTCACTA TACGCAGAAGTCACTGAGTCTAAGTCCAGG GAAG	Вариант 2 тяжелой цепи MGH2

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 57	CAAGTCCAGCTTGTCTGAGTCGGGGGAGGG GTTGTCCAGCCTGGTGGTAGCTTACGCCTGA GTTGTACAGCATCGGGGTTTAGCTTCTCTTC CTATGCGATGCACTGGGTGAGACAGGCTCCC GGAAAGGGCTTAGAGTGGGTGGCCTACACT CGGTATGACGGTTCGAATAAGTTTTACTTAG ACAGCGTTCAGGGTAGGTTACCATCTCACG TGATAATAGTAAGAATACATTATATCTTGAG ATGGACAGCCTTCGGTTGGAGGATACTGCCG TCTACTTTTGTGCTAAGGTAGGCGATGGTAC GGTAGCAGGCACGATAGATTACTGGGGCCA AGGAACGTTGGTCACTGTCTCTTCAGCATCT ACCAAGGGTCCATCTGTCTTCCCCTGGCCC CATCCTCCAAAAGCACGAGCGGAGGCACCG CTGCTCTAGGGTGTCTCGTCAAGGACTACTT TCCCGAGCCAGTGACAGTTAGTTGGAATTCC GGTGCACTTACGTCGGGGGTTACACATTCC CAGCAGTGCTGCAGTCGAGCGGCCTCTACA GCTTGTCTCAGTCGTAAGTTCATCCAG TTCGCTCGGGACTCAGACTTACATCTGCAAT GTAAACCACAAACCATCCAATACGAAGGTG GATAAAAAGGTTGAGCCTAAGTCATGCGAC AAGACACATACGTGCCACCATGTCCC GCG CCAGAGTTGCTTGGCGGACCCAGCGTCTTTC TGTTCCACCTAAACCCAAGGACACGTTGAT GATTAGCAGGACCCCCGAAGTTACTTGTGTC GTGGTGGATGTAAGCCATGAAGACCCAGAG GTGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGAGTTG AAGTCCATAATGCGAAGACAAAACCTCGAG AGGAACAATATAACTCCACGTATCGAGTCGT GTCCGTA CTACAGTGTTACATCAAGATTGG TTAATGGTAAAGAGTACAAATGCAAGGTT TCGAATAAAGCACTGCCAGCGCCGATCGAA AAGACTATCTCAAAGGCCAAAAGGCCAGCCC CGGGAGCCTCAAGTATATACGCTGCCGCCAT CGCGCGACGAGTTAACAAAAACCAAGTAT CGTTGACGTGTTTGGTGAAAGGTTTTTACCC TTCGGATATAGCCGTGGAGTGGGAATCCAA CGGTCAACCAGAGAACA ACTATAAGACAAC CCCACCAGTCTTAGATAGTGATGGCTCTTTC TTCTCTATAGTAAACTAACGGTCGATAAAT CTCGCTGGCAGCAGGGCAACGTCTTTTCGTG TTCGGTTTTACATGAAGCTCTACATAGTCAC TATACCCAGAAGAGTCTATCTCTAAGCCCCG GCAAG	Вариант 3 тяжелой цепи MGH2

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 58	TACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCC TGCCCGTGACCCTGGGCCAGCCCGCCAGCAT CAGCTGCAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTGTA CAGCGACGGCAACACCTACCTGAACTGGTA CCAGCAGAGACCCGGCCAGAGCCCCAGAAG ACTGATCTACAAGGTGAGCAACAGAGACAG CGGCGTGCCCGACAGATTCAGCGGCAGCGG CAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAG CAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGTA CTA CTG CATGCAGGGCACCCACTGGTGGACC TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG	MGH2 VLv1
SEQ ID NO: 59	TACATTGTTATGACCCAGAGTCCTCTTTCAC TGCCTGTGACCCTTGCCAGCCTGCCTCCAT CAGCTGCCGGTCCAGCCAATCTCTCGTGTAC TCCGACGGCAATACCTACCTGAACTGGTATC AACAAACGACCCGGCCAGTCACCCAGACGCC TGATCTATAAGGTCAGCAATCGGGACAGCG GCGTCCCGGATAGGTTCTCAGGTTTCAGGTTTC AGGCACCGATTTACGCTGAAAATTAGTAG AGTTGAGGCAGAAGATGTTCGGCGTGTACTA CTGTATGCAGGGTACCCATTGGTGGACCTTT GGCAGGGCACAAAAGTAGAGATTAAG	MGH2 VLv2
SEQ ID NO: 60	TACATAGTAATGACGCAGAGTCCTCTGTCT TACCAGTTACACTGGGCCAACCTGCATCTAT ATCGTGTGATCATCTCAGTCCCTCGTGTAC TCAGATGGAAATACGTATTTGAACTGGTATC AACAGCGTCCGGGACAGAGCCCTCGCCGTTT AATCTACAAAGTTAGTAACCGAGACAGTGG CGTTCCTGACCGTTTCTCAGGATCAGGTTCC GGGACAGATTTACCTTAAAATAAGCAGG GTTGAAGCTGAGGACGTGGGGGTTTATTATT GCATGCAGGGTACCCACTGGTGGACTTTTGG ACAGGGTACGAAGGTTGAGATCAAG	MGH2 VLv3

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 61	<p>TACATCGTGATGACCCAGAGCCCCCTGAGCC TGCCCGTGACCCTGGGCCAGCCCGCCAGCAT CAGCTGCAGAAGCAGCCAGAGCCTGGTGTA CAGCGACGGCAACACCTACCTGAACTGGTAC CAGCAGAGACCCGGCCAGAGCCCCAGAAGA CTGATCTACAAGGTGAGCAACAGAGACAGC GGCGTGCCCGACAGATTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCA GAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGCGTGTACT ACTGCATGCAGGGCACCCACTGGTGGACCTT CGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAG AACCGTGGCCGCCCCAGCGTGTTCATCTTC CCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGC ACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA TCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCC TGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGAGGGCGAGTGC</p>	<p>Вариант 1 легкой цепи MGH2</p>
SEQ ID NO: 62	<p>TACATTGTTATGACCCAGAGTCCTCTTTCAC TGCCGTGACCCTTGGCCAGCCTGCCTCCAT CAGCTGCCGGTCCAGCCAATCTCTCGTGTAC TCCGACGGCAATACCTACCTGAACTGGTATC AACAAACGACCCGGCCAGTCACCCAGACGCC TGATCTATAAGGTCAGCAATCGGGACAGCG GCGTCCCGGATAGGTTCTCAGGTTCAGGTTT AGGCACCGATTTACGCTGAAAATTAGTAG AGTTGAGGCAGAAGATGTTCGGCGTGTACTA CTGTATGCAGGGTACCCATTGGTGGACCTTT GGGCAGGGCACAAAAGTAGAGATTAAGCGG ACTGTGGCAGCTCCCTCAGTCTTTATATTTT CCCCATCCGATGAGCAGTTGAAAAGCGGGA CCGCATCAGTTGTGTGTCTGTTGAACA TTACCCTCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA GGTTGATAACGCTTTACAGTCAGGCAATTCT CAGGAAAGTGTAACAGAACAGGATTCTAAG GACTCAACTTATAGCCTCTCCAGCACCCCTCA CATTGTCAAAGGCCGACTATGAGAAGCACA AAGTGTATGCGTGTGAGGTTACACATCAGG GCCTGAGCTCTCCGGTAACAAAGTCTTTTAA CAGGGGAGAGTGC</p>	<p>Вариант 2 легкой цепи MGH2</p>

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 63	TACATAGTAATGACGCAGAGTCCTCTGTCCT TACCAGTTACACTGGGCCAACCTGCATCTAT ATCGTGTGATCATCTCAGTCCCTCGTGTAC TCAGATGGAAATACGTATTTGAACTGGTATC AACAGCGTCCGGGACAGAGCCCTCGCCGTTT AATCTACAAAGTTAGTAACCGAGACAGTGG CGTTCCTGACCGTTTCTCAGGATCAGGTTCC GGGACAGATTTACCTTAAAAATAAGCAGG GTTGAAGCTGAGGACGTGGGGGTTTATTATT GCATGCAGGGTACCCACTGGTGGACTTTTGG ACAGGGTACGAAGGTTGAGATCAAGCGGAC CGTTGCAGCCCCGTCCGTCTTTATTTTCCCC CGTCCGATGAACAATTGAAATCCGGTACAG CGTCAGTAGTATGCCTCCTGAACAATTTTA TCCTCGGGAAGCCAAGGTTCAAGTGGAAAGT GGATAACGCACTTCAGTCCGGCAACAGTCA GGAGTCTGTGACCGAGCAAGACTCTAAAGA CTCAACCTACTCTTTTCTCGACCCTGACTC TTTCAAAGGCGGATTATGAGAAGCACAAAG TTTATGCCTGTGAAGTAACACATCAAGGCTT GTCGTCACCGGTTACCAAATCGTTCAACAGA GGGGAGTGC	Вариант 3 легкой цепи MGH2
SEQ ID NO: 64	GGCTTCGCCTTCAGCAACTACGGC	MGU10 CDRH1v1
SEQ ID NO: 65	GGCTTCGCCTTCAGTAATTACGGC	MGU10 CDRH1v2
SEQ ID NO: 66	GGCTTTGCGTTCAGTAATTATGGC	MGU10 CDRH1v3
SEQ ID NO: 67	ATCTGGCACGACGGCAGCCTGAAG	MGU10 CDRH2v1
SEQ ID NO: 68	ATTTGGCATGACGGCTCTTTGAAA	MGU10 CDRH2v2
SEQ ID NO: 69	ATTTGGCATGACGGAAGCTTGAAG	MGU10 CDRH2v3
SEQ ID NO: 70	ACCGTGTGGTACCTGGAGACCCCCGACGAC GGCTTCGACATC	MGU10 CDRH3v1
SEQ ID NO: 71	ACCGTGTGGTATCTCGAGACACCCGATGATG GCTTCGACATC	MGU10 CDRH3v2
SEQ ID NO: 72	ACCGTTTGGTACTTGGAAACGCCGGACGAC GGGTTTGATATC	MGU10 CDRH3v3
SEQ ID NO: 73	CACGGCCACACCAGCAAGGCC	MGU10 CDRL1v1
SEQ ID NO: 74	CACGGGCACACAAGCAAGGCC	MGU10 CDRL1v2
SEQ ID NO: 75	CACGGCCACACGTCGAAGGCT	MGU10 CDRL1v3
SEQ ID NO: 76	GTCAATTCCGACGGATCTCAT	MGU10 CDRL2v1
SEQ ID NO: 77	GTCAACTCCGACGGCAGTCAT	MGU10 CDRL2v2
SEQ ID NO: 78	GTGAACAGCGACGGCAGCCAC	MGU10 CDRL2v3
SEQ ID NO: 79	CAGGCCTGGGACAGCGGCATCTGGGTG	MGU10 CDRL3v1
SEQ ID NO: 80	CAGGCCTGGGACTCAGGCATATGGGTA	MGU10 CDRL3v2
SEQ ID NO: 81	CAGGCCTGGGACTCAGGTATTTGGGTA	MGU10 CDRL3v3
SEQ ID NO: 82	GGCTTCAGCTTCAGCAGCTACGCC	MGH2 CDRH1v1
SEQ ID NO: 83	GGATTCTCATTCTTCTTCTACGCC	MGH2 CDRH1v2
SEQ ID NO: 84	GGGTTTAGCTTCTTCTTCTATGCG	MGH2 CDRH1v3

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 85	ACTCGGTATGACGGTTCGAATAAG	MGH2 CDRH2v1
SEQ ID NO: 86	ACAAGGTATGATGGTTCAAACAAG	MGH2 CDRH2v2
SEQ ID NO: 87	ACCAGATACGACGGCAGCAACAAG	MGH2 CDRH2v3
SEQ ID NO: 88	GCCAAGGTGGGCGACGGCACCGTGGCCGGC ACCATCGACTAC	MGH2 CDRH3v1
SEQ ID NO: 89	GCTAAGGTTGGGGACGGCACCGTTGCCGGC ACAATCGACTAT	MGH2 CDRH3v2
SEQ ID NO: 90	GCTAAGGTAGGCGATGGTACGGTAGCAGGC ACGATAGATTAC	MGH2 CDRH3v3
SEQ ID NO: 91	CAGAGCCTGGTGTACAGCGACGGCAACACC TAC	MGH2 CDRL1v1
SEQ ID NO: 92	CAATCTCTCGTGTACTCCGACGGCAATACCT AC	MGH2 CDRL1v2
SEQ ID NO: 93	CAGTCCCTCGTGTACTCAGATGGAAATACGT AT	MGH2 CDRL1v3
SEQ ID NO: 94	AAAGTTAGT	MGH2 CDRL2v1
SEQ ID NO: 95	AAGGTCAGC	MGH2 CDRL2v2
SEQ ID NO: 96	AAGGTGAGC	MGH2 CDRL2v3
SEQ ID NO: 97	ATGCAGGGCACCCACTGGTGGACC	MGH2 CDRL3v1
SEQ ID NO: 98	ATGCAGGGTACCCATTGGTGGACC	MGH2 CDRL3v2
SEQ ID NO: 99	ATGCAGGGTACCCACTGGTGGACT	MGH2 CDRL3v3
Аминокислотные последовательности		
SEQ ID NO: 100	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSNY GMNWVRQAPGKLEWVAVIWHDGSLKYYT QSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSADDTA MYYCTVWYLETPDEGFDIWGRGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHY TQKLSLSLSPGK	Тяжелая цепь MGU10v2_LS

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 101	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSNY GMNWVRQAPGKGLEWVAVIWHDGSLKYYTQ SVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSADDTAMY YCTVWYLETPDDGFDIWGRGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK	Тяжелая цепь MGU10_LS
SEQ ID NO: 102	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTASGFSFSSY AMHWVRQAPGKGLEWVAAYTRYDGSNKFYLD SVQGRFTISRDNKNTLYLEMDSLRLLEDTA VYFCAKVGDTVAGTIDYWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK	Тяжелая цепь MGH2/MGH2v1_LS
SEQ ID NO: 103	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFCSVLHEALHSHYT QKSLSLSPGK	Константная область тяжелой цепи LS
SEQ ID NO: 104	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSNY GMNWVRQAPGKGLEWVAVIWHDGSLKYYT QSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLSAEDTAM YYCTVWYLETPDEGFDIWGRGTMVTVSS	MGU10v8 VH
SEQ ID NO: 105	KQPADGNPDPNANPNVDPN	NPDP19-пептид
Нуклеотидные последовательности		

SEQ ID NO	Последовательность	Комментарий
SEQ ID NO: 106	ACCGGTGTACATTCTCAGGTGCAGCTGGTGG AGTCCGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCAGGCA GGAGCCTGAGGCTGTCTTGCGCTGCTTCCGG ATTCGCCTTTAGCAACTACGGCATGAATTGG GTGAGGCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGGAG TGGGTGGCTGTGATCTGGCACGACGGCAGC CTGAAGTACTATACACAGTCTGTGAAGGGC AGATTCACCATCTCTCGGATAACGCTAAGA ATACACTGTTTCTGCAGATGGACTCTCTGTC CGCCGAGGATACCGCTATGTAATTGTACA GTGTGGTATCTGGAGACCCAGACGAGGGC TTCGATATCTGGGGCAGAGGCACCATGGTG ACAGTGTCAGCGCGTCGAC	MGU10v8 VH

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который
содержит (I) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи,
5 представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно,
и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ
ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно, или (II)
последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ
ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно, и последовательности
10 CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO:
5 и SEQ ID NO: 14 соответственно; или (III) последовательности CDR1, CDR2 и
CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID
NO: 12 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи,
представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно;
15 или (IV) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи,
представленные в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19
соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи,
представленные в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 и SEQ ID NO: 28
соответственно; или (V) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой
20 цепи, представленные в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19
соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи,
представленные в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 28
соответственно.

25 2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где антитело
или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область
тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную
по меньшей мере на 70% SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи,
содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей
30 мере на 70% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п.
1, сохраняются; или (II) переменную область тяжелой цепи, содержащую
аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70% SEQ
ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, идентичную по меньшей мере на 70% SEQ ID NO: 104, и
вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 70% SEQ ID NO: 15, в
которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются.

5

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 2, где
антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) вариабельную
область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность,
идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 13, и вариабельную область
10 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по
меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR,
указанные в п. 1, сохраняются; или (II) вариабельную область тяжелой цепи,
содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей
мере на 75% SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую
15 аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ
ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются;
или (III) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 16, и
вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
20 последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 8, в
которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (IV)
вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 11, и
вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
25 последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 15, в
которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (V)
вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 13, и
вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
30 последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 15, в
которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VI)
вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 16, и

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VII) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 24, и 5 вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 29, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VIII) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную 10 последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 104, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (IX) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную 15 последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 104, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 75% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются.

20 4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 80% SEQ ID NO: 13, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную 25 последовательность, идентичную по меньшей мере на 80% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (II) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 80% SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную 30 последовательность, идентичную по меньшей мере на 80% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (III) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 80% SEQ ID NO: 16, и

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (II) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (III) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (IV) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (V) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VI) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VII)

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 24, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 29, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VIII) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 104, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (IX) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 104, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 85% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 13, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (II) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (III) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 16, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (IV)

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 11, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (V) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 13, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VI) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 16, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VII) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 24, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 29, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VIII) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 104, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (IX) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 104, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 90% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент

последовательность, идентичную по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 29, в
которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (VIII)
вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 104, и
5
вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 8, в
которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются; или (IX)
вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 104, и
10
вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, идентичную по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 15, в
которых последовательности CDR, указанные в п. 1, сохраняются.

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из
15
предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент
содержит (I) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 13, и вариабельную
область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая
представлена в SEQ ID NO: 8; или (II) вариабельную область тяжелой цепи,
20
содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ
ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 15; или (III)
вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 16, и вариабельную
25
область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая
представлена в SEQ ID NO: 8; или (IV) вариабельную область тяжелой цепи,
содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ
ID NO: 11, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 15; или (V)
30
вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 13, и вариабельную
область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая
представлена в SEQ ID NO: 15; или (VI) вариабельную область тяжелой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 15; или (VII) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 29; или (VIII) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 8; или (IX) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 15.

15

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 соответственно.

25

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 9, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 13, и (II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 8.

30

мере на 95% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 9, сохраняются.

5 11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 9, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 16, и
10 (II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п.
15 9, сохраняются.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 9, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID
20 NO: 104 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 104, и (II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или аминокислотную
25 последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 8, в которых последовательности CDR, указанные в п. 9, сохраняются.

30 13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3 соответственно, и последовательности

CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 13, где антитело
5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область
тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID
NO: 7 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере
на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на
85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 7, и (II)
10 переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность,
идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей
мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей
мере на 95% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п.
15 13, сохраняются.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 13, где антитело
или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область
тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID
20 NO: 11 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере
на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на
85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 11, и
(II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность,
25 идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей
мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей
мере на 95% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п.
13, сохраняются.

30 16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-8,
где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит
последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ
ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 12 соответственно, и последовательности

CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 14 соответственно.

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 16, где антитело
5 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область
тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID
NO: 13 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере
на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на
85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 13, и
10 (II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность,
идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей
мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей
мере на 95% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п.
15 16, сохраняются.

18. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 16, где антитело
или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область
тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID
20 NO: 16 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере
на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на
85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 16, и
(II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность,
25 идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей
мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей
мере на 95% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п.
16, сохраняются.

30 19. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 16, где антитело
или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область
тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID
NO: 104 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей

мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 104, и (II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 15, в которых последовательности CDR, указанные в п. 16, сохраняются.

10 20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 и SEQ ID NO: 28 соответственно.

20 21. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1-8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 28 соответственно.

25 22. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 20 или п. 21, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область тяжелой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 24, и (II) переменную область легкой цепи, которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 или аминокислотную последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на

90% или по меньшей мере на 95% SEQ ID NO: 29, в которых последовательности CDR, указанные в п. 18 или п. 19 соответственно сохраняются.

23. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который
5 содержит (I) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 11, и переменную
область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая
представлена в SEQ ID NO: 8; или (II) переменную область тяжелой цепи,
10 содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ
ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 8; или (III)
переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 7, и переменную
15 область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая
представлена в SEQ ID NO: 15; или (IV) переменную область тяжелой цепи,
содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ
ID NO: 16, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 8; или (V)
20 переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 11, и переменную
область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая
представлена в SEQ ID NO: 15; или (VI) переменную область тяжелой цепи,
содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ
ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
25 последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 15; или (VII)
переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 16, и переменную
область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая
представлена в SEQ ID NO: 15; или (VIII) переменную область тяжелой цепи,
30 содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ
ID NO: 24, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную
последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 29; или (IX)
переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 8, или (X) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 104, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 15.

24. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 11, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена в SEQ ID NO: 8.

25. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается со спорозитами *Plasmodium falciparum*.

26. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с циркумспороzoитным белком *Plasmodium falciparum*.

27. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 26, где циркумспороzoитный белок *Plasmodium falciparum* имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33.

28. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент снижает скользящую подвижность спорозитов *Plasmodium*.

29. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент снижает траверсирование клетки спорозитами *Plasmodium*.

30. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент снижает инвазию и/или созревание спорозоитов *Plasmodium*.

5

31. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент обеспечивает защиту от *Plasmodium*.

10 32. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент нейтрализует заражение *Plasmodium falciparum*.

15 33. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с областью NANP-повторов циркумспорозоитного белка *Plasmodium falciparum*.

20 34. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с N-концевой областью циркумспорозоитного белка *Plasmodium falciparum*, которая перекрывает стык между N-концевым доменом и NANP-повторами циркумспорозоитного белка.

25 35. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 33 или п. 34, где антитело связывается с пептидом, представленным в SEQ ID NO: 34, и/или пептидом, представленным в SEQ ID NO: 35.

30 36. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 33–35, где антитело связывается с пептидом, представленным в SEQ ID NO: 34, и/или пептидом, представленным в SEQ ID NO: 105.

37. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой человеческое антитело.

5 38. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело.

10 39. Антитело по одному из предыдущих пунктов, где антитело содержит Fc-фрагмент.

15 40. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит мутации M428L и/или N434S в константной области тяжелой цепи.

41. Антитело по одному из предыдущих пунктов, где антитело относится к IgG-типу.

42. Антитело по п. 41, где антитело относится к IgG1-типу.

20 43. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является очищенным.

25 44. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечное антитело.

30 45. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбрано из Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv.

46. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов, где переменная область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента кодируется нуклеиновой кислотой, которая содержит ген семейства генов VH3, такой как ген VH3-30.

5

47. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

48. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для применения по п. 47 для профилактики или лечения малярии.

10

49. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, который кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1–46.

15

50. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 49, в которой полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, имеет оптимизированные кодоны.

20

51. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 49 или п. 50, содержащая нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 36–39 или 106; или вариант последовательности, идентичной им по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%.

25

52. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 40–99 или 106.

30

53. Молекула нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–52, содержащая
(I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 40–45, и
полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 46–51; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 64–66,
5 полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 67–69, полинуклеотид,
представленный в любой из SEQ ID NO: 70–72, полинуклеотид, представленный
в любой из SEQ ID NO: 73–75, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ
ID NO: 76–78, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 79-81.

10 54. Молекула нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–52, содержащая
(I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 36, 37, 40–45 и
106, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 38, 46–51; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 64–66,
полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 67–69, полинуклеотид,
15 представленный в любой из SEQ ID NO: 70–72, полинуклеотид, представленный
в любой из SEQ ID NO: 73–75, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ
ID NO: 76–78, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 79-81.

20 55. Молекула нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–52, содержащая
(I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 52–57, и
полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 58–63; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 82–84,
полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 85–87, полинуклеотид,
представленный в любой из SEQ ID NO: 88–90, полинуклеотид, представленный
25 в любой из SEQ ID NO: 91–93, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ
ID NO: 94–96, и полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 97–99.

30 56. Молекула нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–52, содержащая
(I) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 52–57,
полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 39, 58–63; или

(II) полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 82–84,
полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 85–87, полинуклеотид,
представленный в любой из SEQ ID NO: 88–90, полинуклеотид, представленный

в любой из SEQ ID NO: 91–93, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 94–96, полинуклеотид, представленный в любой из SEQ ID NO: 97–99.

57. Молекула нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–56, в которой
5 один или несколько полинуклеотид(ов) кодирует(ют) антители или его CDR, или
вариабельную область.

58. Комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой
10 первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий
тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из
п.п. 1–46; а вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид,
кодирующий легкую цепь того же антитела или его антигенсвязывающего
фрагмента.

59. Комбинация молекул нуклеиновых кислот по п. 58, в которой один или
15 оба полинуклеотид(а), который(ые) кодирует(ют) тяжелую и/или легкую цепь(и)
антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, имеет(ют)
оптимизированные кодоны.

60. Комбинация молекул нуклеиновых кислот по п. 58 или п. 59,
20 содержащая нуклеотидную последовательность, представленную в любой из
SEQ ID NO: 36–39 или 106; или вариант последовательности, идентичной им по
меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по
меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по
25 меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по
меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по
меньшей мере на 99%.

61. Комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой
30 (I) первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид,
кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента,
где полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность,
представленную в любой из SEQ ID NO: 40–45; или (б) нуклеотидную

последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64–66, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 67–69, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 70–72; и

5 (II) вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 46–51; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 73–75,
10 нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76–78, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 79–81.

15 62. Комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой (I) первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 36, 37, 40–45 и 106; или (б) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64–
20 66, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 67–69, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 70–72; и

(II) вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента,
25 где полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 38, 46–51; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 73–75, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76–
78, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID
30 NO: 79–81.

63. Комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой

(I) первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 52–57; или (б) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 82–84, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 85–87, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 88–90; и

(II) вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 58–63; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 91–93, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 94–96, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 97–99.

64. Комбинация первой и второй молекул нуклеиновых кислот, в которой

(I) первая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где полинуклеотид содержит (а) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 52–57; или (б) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 82–84, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 85–87, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 88–90; и

(II) вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где полинуклеотид содержит (в) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 39, 58–63; или (г) нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 91–93, нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 94–

96, и нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 97–99.

5 65. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–57 или комбинацию молекул нуклеиновых кислот по одному из п.п. 58–64.

10 66. Комбинация первого и второго векторов, в которой первый вектор содержит первую молекулу нуклеиновой кислоты, указанную в одном из п.п. 58–64, а второй вектор содержит соответствующую вторую молекулу нуклеиновой кислоты, указанную в одном из п.п. 58–64.

15 67. Клетка, экспрессирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1–46 или содержащая вектор по п. 65, или комбинацию векторов по п. 66.

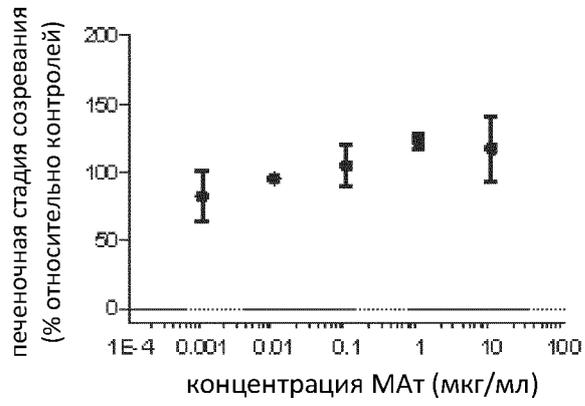
20 68. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1–46, нуклеиновую кислоту по одному из п.п. 49–57, комбинацию нуклеиновых кислот по одному из п.п. 58–64, вектор по п. 65, комбинацию векторов по п. 66 или клетку по п. 67 и необязательно фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

25 69. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 1–46, нуклеиновая кислота по одному из п.п. 49–57, комбинация нуклеиновых кислот по одному из п.п. 58–64, вектор по п. 65, комбинация векторов по п. 66, клетка по п. 67 или фармацевтическая композиция по п. 68 для применения для профилактики или лечения малярии.

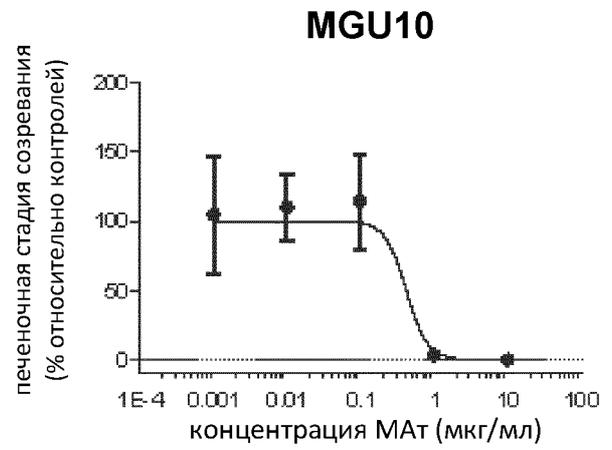
30 70. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 1–46, нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–57, комбинации нуклеиновых кислот по одному из п.п. 58–64, вектора по п. 65, комбинации векторов по п. 66, клетки по п. 67 или фармацевтической композиции по п. 68 для получения лекарственного средства для профилактики, лечения или ослабления малярии.

71. Способ ослабления малярии или снижения риска заражения *Plasmodium falciparum*, включающий: введение индивидууму, который нуждается в этом, в терапевтически эффективном количестве антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 1–46, нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 49–57, комбинации нуклеиновых кислот по одному из п.п. 58-64, вектора по п. 65, комбинации векторов по п. 66, клетки по п. 67 или фармацевтической композиции по п. 68.

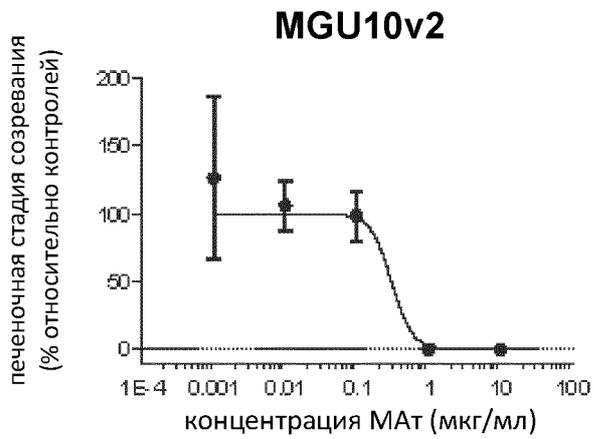
А



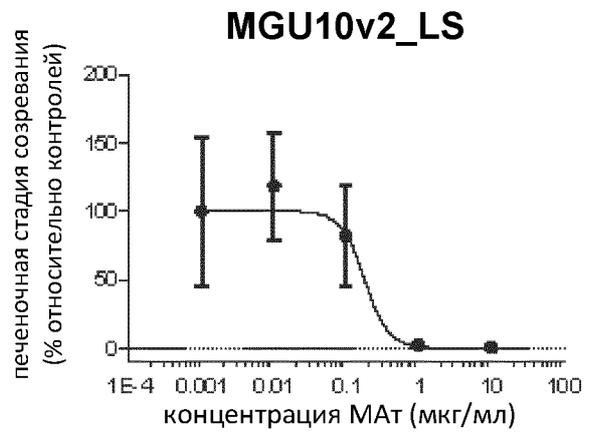
Б



В



Г



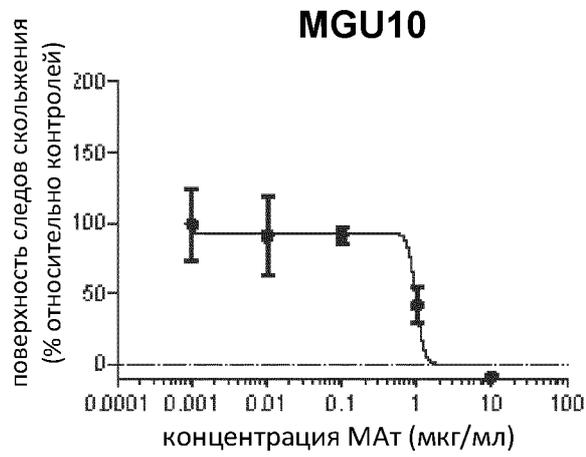
Фиг. 1

2/7

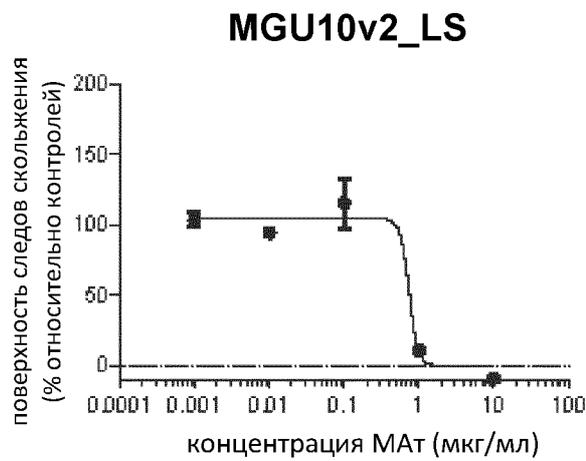
А



Б

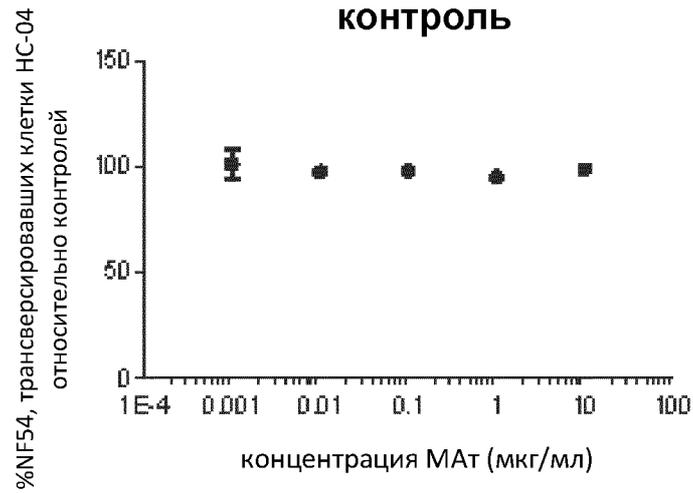


В

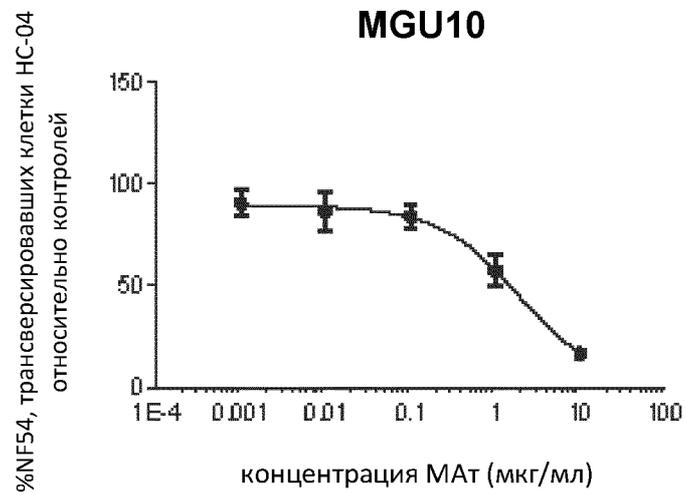


Фиг. 2

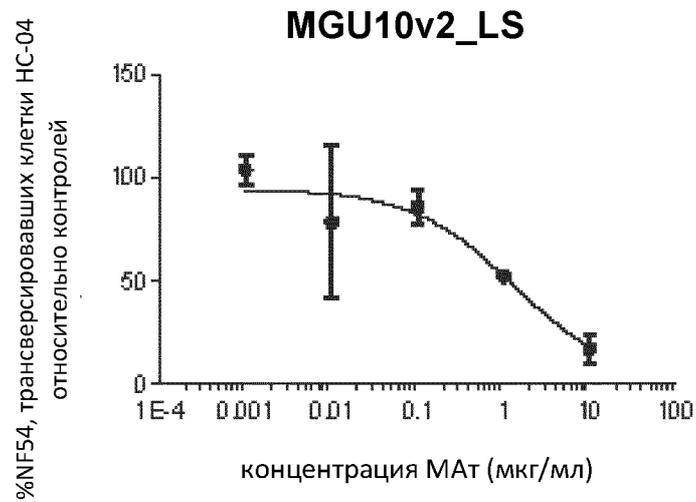
А



Б



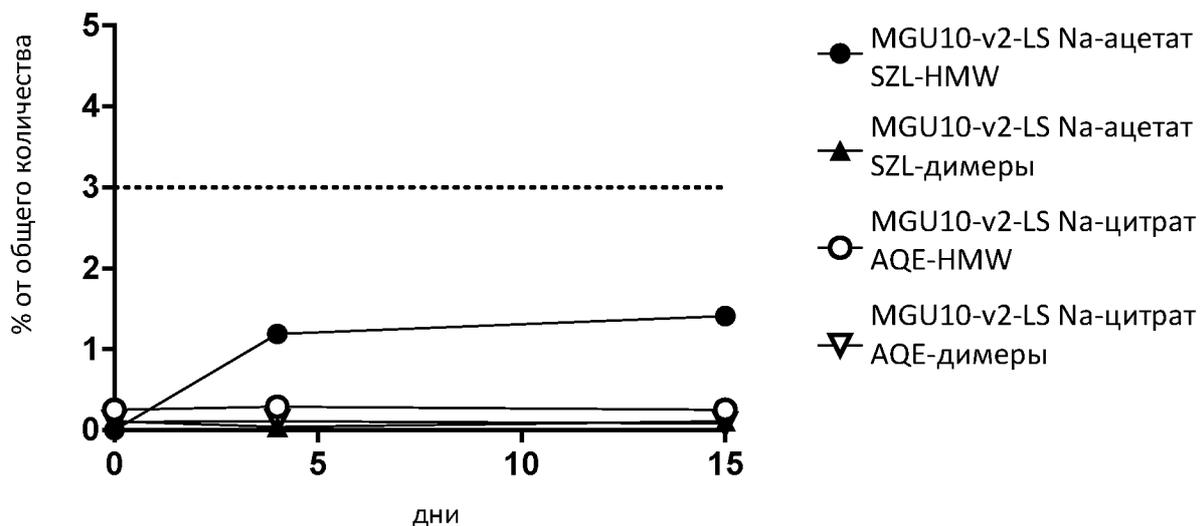
В



Фиг. 3

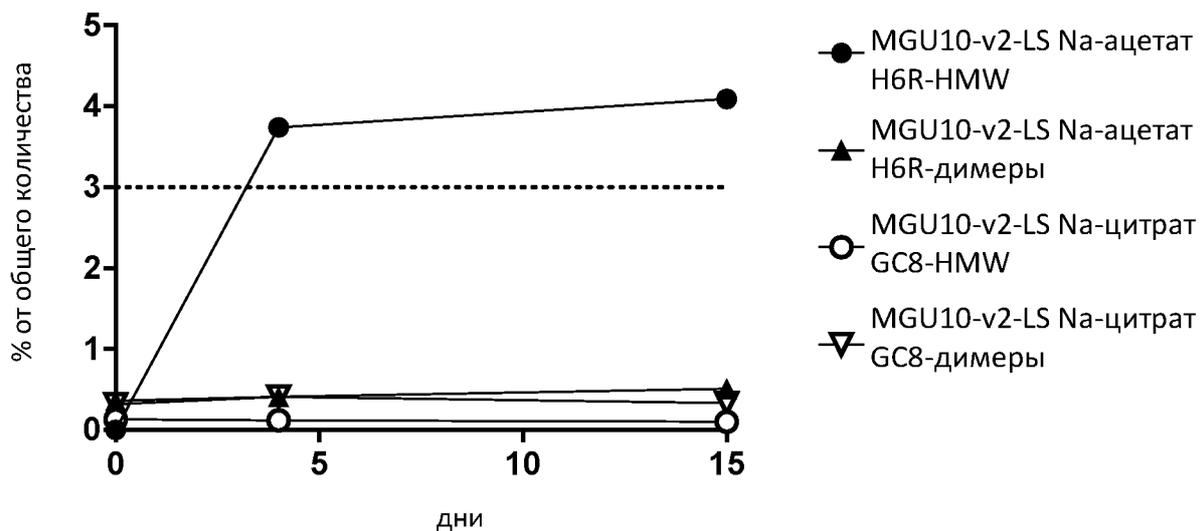
MGU10v2_LS

Na-ацетат, pH 5,5 в сравнении с Na-цитратом, pH 6,0



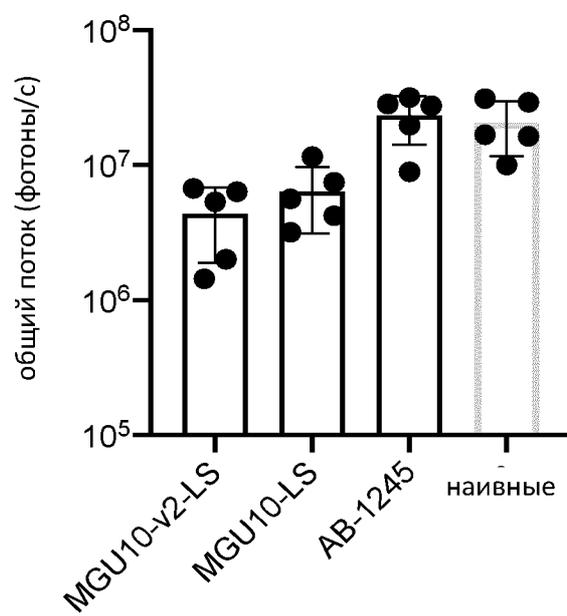
MGU10_LS

Na-ацетат, pH 5,5 в сравнении с Na-цитратом, pH 6,0

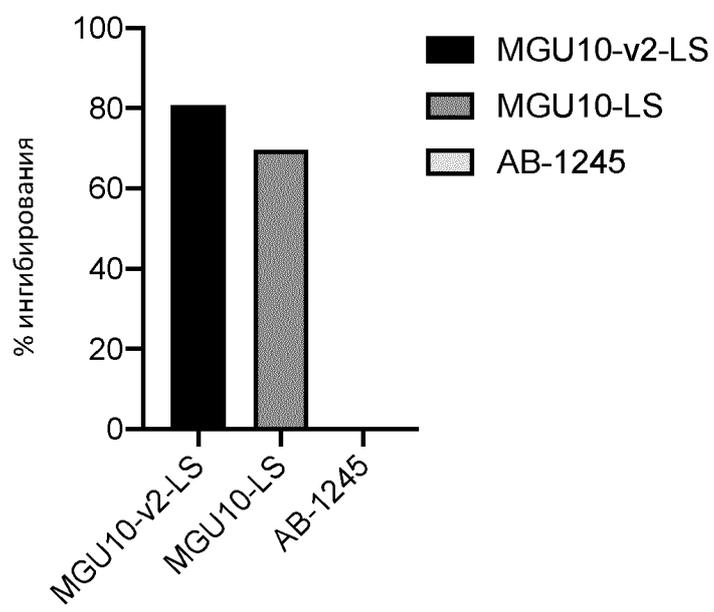


Фиг. 4

А

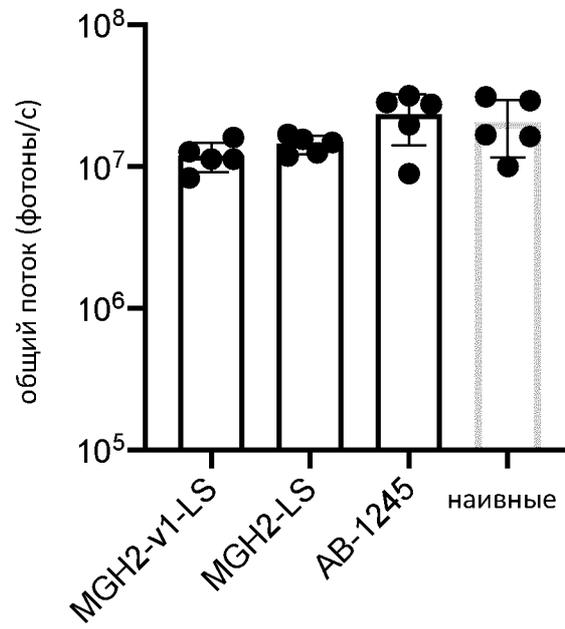


Б

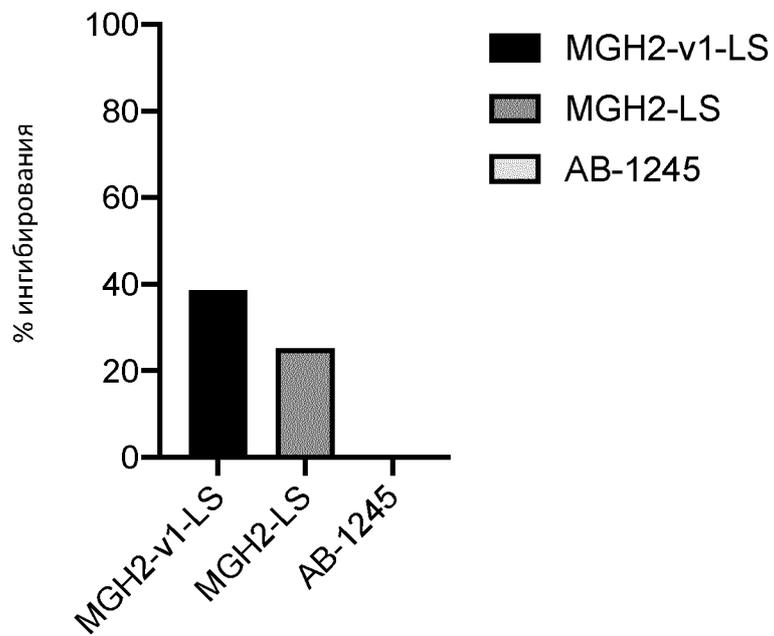


Фиг. 5

А



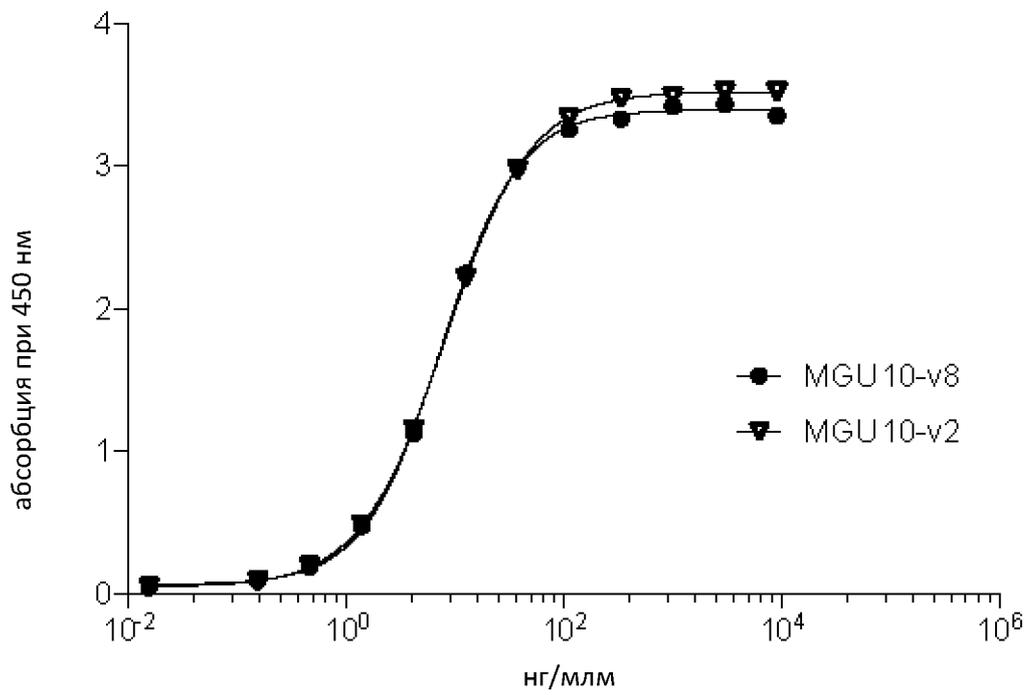
Б



Фиг. 6

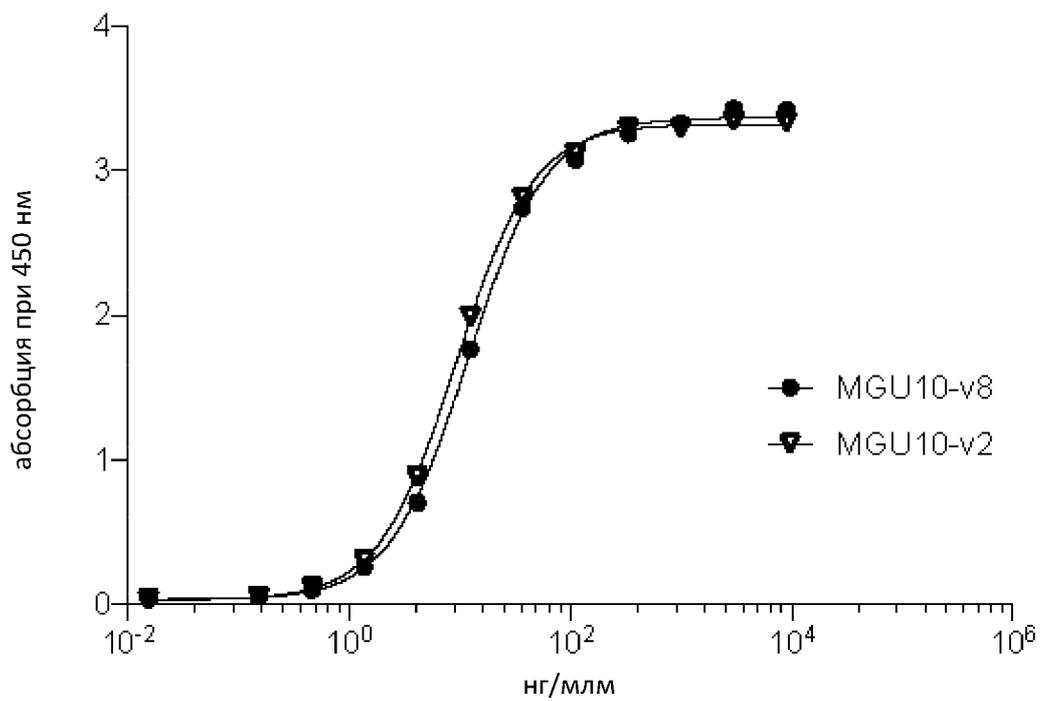
А

Связывание с NANP18



Б

Связывание с NPDP19



Фиг. 7