(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193035 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.07

(22) Дата подачи заявки
2020.05.07

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

(54) МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА, ОПОСРЕДОВАННОГО Т-КЛЕТКАМИ

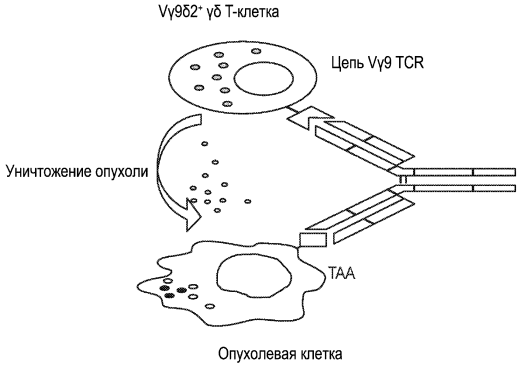
(31) **62/844,966; 62/844,970; 62/844,959; 62/844,976; 62/844,995**
(32) **2019.05.08**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/031749**
(87) **WO 2020/227457 2020.11.12**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ганезан Раджкумар, Гривал Икбал С., Сингх Санджайа (US)

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

(57) Описаны антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты. Также описаны нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, композиции, содержащие антитела, способы получения антител и способы применения антител для лечения или предотвращения заболеваний, таких как рак.



202193035 A1

202193035 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571625EA/042

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА, ОПОСРЕДОВАННОГО Т-КЛЕТКАМИ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество по заявке на патент США № 62/844959, поданной 8 мая 2019 г.; заявке на патент США № 62/844966, поданной 8 мая 2019 г.; заявке на патент США № 62/844970, поданной 8 мая 2019 г.; заявке на патент США № 62/844976, поданной 8 мая 2019 г.; и заявке на патент США № 62/844995, поданной 8 мая 2019 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится, помимо прочего, к анти-TRGV9 молекулам, включая антитела к TRGV9, биспецифические антитела к TRGV9/раковому антигену, а также к нуклеиновым кислотам и экспрессионным векторам, кодирующим эти антитела, рекомбинантным клеткам, содержащим эти векторы, и композициям, содержащим эти антитела. Также предложены способы получения антител и способы применения антител для уничтожения раковых клеток.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронном виде через EFS-Web в виде перечня последовательностей в формате ASCII с названием файла «14620-021-228_SEQLIST» и датой создания 4 мая 2020 г., имеющего размер 349509 байт. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В одном аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с гамма-переменной 9 Т-клеточного рецептора (TRGV9). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL).

[0004] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую определяющую комплементарность область VH (CDR) 1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0005] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0006] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:33; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0007] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0008] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0009] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0010] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является

многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0011] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0012] Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен набор, содержащий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе, и упаковка для него.

[0013] Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

[0014] Также предложен способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9,

включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима В по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9. Также предложен способ инактивации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. Также предложен способ блокирования активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. Также предложен способ модуляции активности γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе.

[0015] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0016] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело

представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0017] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0018] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В определенных вариантах

осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0019] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0020] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со

второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0021] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0022] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0023] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0024] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0025] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и (ii) VL, содержащую VL CDR1,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0026] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген, опухолеассоциированный антиген или неоантиген. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен является гуманизированным, второй связывающий домен является гуманизированным или как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0027] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления CD123 находится на поверхности клетки. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а CD123 находится на поверхности клетки. В некоторых

вариантах осуществления уничтожение клетки, имеющей CD123 на поверхности, происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и CD123 на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления CD123 находится на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а CD123 находится на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и CD123 на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен является гуманизированным, второй связывающий домен является гуманизированным или как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0028] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления CD123 находится на поверхности клетки. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а CD123 находится на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение клетки, имеющей CD123 на поверхности, происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и CD123 на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления CD123 находится на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а CD123 находится на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и CD123 на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен является гуманизированным,

второй связывающий домен является гуманизированным или как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0029] В некоторых вариантах осуществления различных биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности, предложенные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 домена VH, имеющего аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 домена VL, имеющего аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 домена VH, имеющего аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе; и VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 домена VL, имеющего аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит домен VL, имеющий аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе; и домен VL, имеющий аминокислотную последовательность, предложенную в данном документе.

[0030] Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, как предложено в данном документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело, которое связывается с TRGV9, как предложено в данном документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело, которое связывается с TRGV9, как предложено в данном документе. Также предложен набор, содержащий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело, которое связывается с TRGV9, как предложено в данном документе, и упаковка для него.

[0031] В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая

композиция, содержащая биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, и фармацевтически приемлемый носитель. В предложенных в данном документе фармацевтических композициях предусмотрено применение любых биспецифических антител. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с CD123.

[0032] В другом аспекте в данном документе предложен способ направления γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к раковой клетке, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт направляет γδ Т-клетку к раковой клетке.

[0033] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки находятся в присутствии γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

[0034] В другом аспекте в данном документе предложен способ устранения раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0035] В другом аспекте в данном документе предложен способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе.

[0036] В данном документе предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0037] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0038] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0039] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0040] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и

LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0041] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0042] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a)

HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0043] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его

антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

[0044] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

[0045] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:114.

[0046] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[0047] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

[0048] В другом варианте осуществления сайт связывания для первого антигена

связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

[0049] В другом варианте осуществления сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

[0050] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело связывается с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, а связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

[0051] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 содержит гуманизированную HC1 и гуманизированную LC1.

[0052] В другом варианте осуществления HC2 и LC2 антитела к TRGV9 связываются с CD123.

[0053] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0054] В конкретном варианте осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG4.

[0055] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

[0056] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

[0057] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

[0058] В одном варианте осуществления EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

[0059] В другом варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

[0060] В другом варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

[0061] В конкретном варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

[0062] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент является многовалентным.

[0063] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

[0064] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0065] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к γδ Т-клеткам или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент

содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2,

при этом HC1 и LC1 образуют сайт связывания для первого антигена на γδ Т-клетке и

при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

[0066] В данном документе также предложены биспецифические антитела, содержащие: первый компонент, способный специфически связывать гамма-цепь Т-клеточного рецептора; и второй компонент, способный специфически связывать молекулу-мишень, отличную от гамма-цепи Т-клеточного рецептора.

[0067] Также предложены способы получения молекулы, способной специфически связывать более одной молекулы-мишени, включающие: этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора; этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью; и этап выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и молекулой-мишенью.

[0068] В одном варианте осуществления этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью, повторяют n раз и дополнительно включены n этапов выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

[0069] В данном документе предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает

Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0070] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, а LC1

содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0071] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0072] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0073] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID

NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0074] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:65, а LC1

содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0075] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:65, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95%

идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0076] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В другом варианте

осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0077] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит

HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0078] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0079] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2

и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0080] В данном документе также предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В одном варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В другом варианте

осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0081] В другом варианте осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

[0082] В другом варианте осуществления CD123 находится на поверхности опухолевой клетки или CD34+ стволовой клетки.

[0083] В другом варианте осуществления связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание CD123 на поверхности раковой клетки приводит к уничтожению раковой клетки.

[0084] В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит гуманизированную HC1 и гуманизированную LC1.

[0085] В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающий фрагмент содержит гуманизированную HC2 и гуманизированную LC2.

[0086] В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В конкретном варианте осуществления биспецифическое антитело относится к изотипу IgG4.

[0087] В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

[0088] В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

[0089] В другом варианте осуществления выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160

пМ.

[0090] В одном варианте осуществления EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

[0091] В другом варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

[0092] В другом варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

[0093] В конкретном варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

[0094] Также предложены способы получения выделенного биспецифического антитела к TRGV9/CD123 или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в данном документе, включающие культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, в условиях, обеспечивающих получение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и выделение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0095] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их связывающие антигенный эпитоп фрагменты, где выделенные биспецифические антитела к TRGV9 или их связывающие антигенный эпитоп фрагменты содержат сайт связывания для первого антигена и сайт связывания для второго антигена, где сайт связывания для первого антигена связывает эпитоп TRGV9 на γδ Т-клетке, а сайт связывания для второго антигена связывает эпитоп второго антигена на поверхности клетки-мишени, при этом связывание эпитопа TRGV9 на γδ Т-клетке и связывание эпитопа второго антигена на клетке-мишени приводит к уничтожению клетки-мишени.

[0096] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт

связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0097] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0098] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте

осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0099] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00100] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00101] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[00102] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте

осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[00103] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

[00104] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

[00105] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

[00106] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[00107] В одном варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты содержат: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена. В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В другом варианте

осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

[00108] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат гуманизированную HC1 и гуманизированную LC.

[00109] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты связываются с эпитопом CD123.

[00110] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16.

[00111] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или антигенсвязывающие фрагменты содержат HC2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[00112] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты относятся к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В конкретном варианте осуществления биспецифические антитела или их антигенсвязывающие фрагменты относятся к изотипу IgG4.

[00113] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

[00114] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

[00115] В другом варианте осуществления биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

[00116] В одном варианте осуществления EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

[00117] В другом варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1. В другом варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1. В конкретном варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

[00118] Также предложены выделенные биспецифические антитела к γδ Т-клеткам или их антигенсвязывающие фрагменты, где выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-

клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент содержит сайт связывания для эпитопа первого антигена и сайт связывания для эпитопа второго антигена, где сайт связывания для эпитопа первого антигена связывает первый антиген на γδ Т-клетке, а сайт связывания для эпитопа второго антигена связывает эпитоп второго антигена на поверхности клетки-мишени, при этом связывание эпитопа первого антигена на γδ Т-клетке и связывание эпитопа второго антигена на клетке-мишени приводит к уничтожению клетки-мишени.

[00119] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00120] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID

NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00121] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00122] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления

выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00123] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00124] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95%

идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[00125] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[00126] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

[00127] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

[00128] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1

связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

[00129] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[00130] В другом аспекте в данном документе предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132,

соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В одном варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

[00131] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее сайт связывания для первого антигена, который связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

[00132] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее сайт связывания для второго антигена, который связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

[00133] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

[00134] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, в котором HC1 и LC1 являются гуманизированными.

[00135] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, в котором HC2 и LC2 связываются с CD123.

[00136] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[00137] В конкретном варианте осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG4.

[00138] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

[00139] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

[00140] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота

кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

[00141] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

[00142] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1. В одном варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1. В другом варианте осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

[00143] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является многовалентным.

[00144] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

[00145] В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует биспецифическое антитело к TRGV9, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

[00146] Также предложены векторы, содержащие выделенные нуклеиновые кислоты, предложенные в данном документе.

[00147] Также предложены клетки-хозяева, содержащие векторы, предложенные в данном документе.

[00148] Также предложены наборы, содержащие векторы, предложенные в данном документе, и упаковку для них.

[00149] В данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена;

и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00150] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00151] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3,

содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00152] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00153] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[00154] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[00155] В данном документе также предложены фармацевтические композиции,

содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[00156] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, и LC1, содержащую аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

[00157] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

[00158] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В другом варианте осуществления

фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

[00159] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[00160] В данном документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2; где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно; и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; и (B) фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, и LC1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее HC1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и LC1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

[00161] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, содержащее сайт связывания для первого антигена, который связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

[00162] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, в котором сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

[00163] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, где связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

[00164] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, в котором HC1 и LC1 являются гуманизированными.

[00165] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, в котором HC2 и LC2 связываются с CD123.

[00166] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело, где биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[00167] Также предложены способы направления Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки к раковой клетке, включающие приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтическими композициями, предложенными в данном документе, где приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией направляет Vγ9-экспрессирующую γδ Т-клетку к раковой клетке.

[00168] Также предложены способы ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающие приведение раковых клеток в контакт с фармацевтическими композициями, предложенными в данном документе, где приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

[00169] В одном варианте осуществления раковая клетка находится в присутствии Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки при контакте с анти-TRGV9 биспецифическим антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

[00170] Также предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие:

a. идентификацию субъекта, нуждающегося в лечении рака; и

b. введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтических композиций, предложенных в данном документе,

где введение фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту обеспечивает лечение рака у субъекта.

[00171] Также предложены способы активации Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки, включающие приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической

композицией, предложенной в данном документе, где приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клеткой.

[00172] Также предложены способы получения фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, включающие смешивание биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00173] Приведенное выше краткое описание, а также приведенное ниже подробное описание определенных вариантов осуществления настоящей заявки будут более понятны при изучении вместе с приложенными графическими материалами. Однако необходимо понимать, что применение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

[00174] На **Фиг. 1** представлена схема, демонстрирующая связывание биспецифического антитела к TRGV9/опухолеассоциированному антигену (TAA) для рекрутирования γδ Т-клеток к раковым клеткам и индукции гибели раковых клеток.

[00175] На **Фиг. 2** представлен график, демонстрирующий, что золедроновая кислота избирательно размножает Vγ9Vδ2 Т-клетки из мононуклеарных клеток цельной периферической крови (МКПК).

[00176] На **Фиг. 3A-3E** приведены фенотипические характеристики Vγ9+ γδ Т-клеток. На **Фиг. 3A** приведено схематическое изображение гейтов, используемых для описания дифференцировки γδ Т-клеток (слева). Репрезентативные точечные диаграммы FACS иллюстрируют профиль дифференцировки $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток из свежих МКПК (слева) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 14 суток (справа). Числа в квадрантах отражают частоту (среднее ± СПС) соответствующей популяции среди свежих и активированных $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n=5) из одного эксперимента. На **Фиг. 3B** представлены числа на репрезентативных точечных графиках, отражающие частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток, положительных в отношении соответствующего маркера активации, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для семи доноров (n=7) для данных по экспрессии CD62L, CD69, CD44 из двух независимых экспериментов. n=5 доноров для NKG2D и 2 донора для данных по экспрессии CD45RO и CD71, соответственно, из одного эксперимента. На **Фиг. 3C** представлены числа над гейтами на точечных графиках, иллюстрирующих частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток, положительных в отношении поверхностной экспрессии соответствующего ингибирующего рецептора, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд).

Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n=5) для поверхностной экспрессии PD1, CTLA4, TIGIT и LAG3 и семи доноров (n=7) для данных по поверхностной экспрессии 2B4 и TIM3 из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3D** представлены репрезентативные точечные графики FACS, демонстрирующие частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток, экспрессирующих внутриклеточный гранзим B (левая колонка) и перфорин (правая колонка), из свежих МКПК (верхний ряд) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех (n=4) и семи (n=7) доноров для данных по гранзиму B и перфорину, соответственно, из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3E** изображены столбики, представляющие среднюю (± СПС) концентрацию цитокина (пг/мл) в супернатанте клеточной культуры на 0 сутки и 14 сутки культивирования МКПК с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех лунок (n=4) для одного донора.

[00177] На **Фиг. 4** представлена гистограмма, демонстрирующая, что VG1 (биспецифическое антитело к TRGV9/CD123) рекрутирует Vγ9+ Т-клетки, о чем свидетельствует образование конъюгата между γδ Т-клетками и клетками Kasumi-3.

[00178] На **Фиг. 5A-5C** представлены графики, демонстрирующие опосредованную биспецифическим антителом VG1 (биспецифическое антитело к TRGV9/CD123) γδ Т-клеточную цитотоксичность против клеток Kasumi-3 при разных отношениях эффекторных клеток к клеткам-мишеням (1:1 на **Фиг. 5A**; 5:1 на **Фиг. 5B**; и 10:1 на **Фиг. 5C**).

[00179] На **Фиг. 6A-6C** представлены графики, демонстрирующие экспрессию CD69 (**Фиг. 6A**), CD25 (**Фиг. 6B**) или гранзима B (**Фиг. 6C**) на Vγ9+ γδ Т-клетках, отличных от Vγ9+ γδ Т-клетках и пан-Т-клетках (отличных от γδ Т-клетках), которые совместно культивировали с клетками Kasumi-3 и VG1, VG3 или без биспецифического антитела.

[00180] На **Фиг. 7** проиллюстрировано избирательно клеточное связывание анти-TAA1 (TAA mIgG2a, TAA1B1) с трансфицированными клетками Jurkat. EC_{50} для связывания составляла ~ 1-2 нМ. TAA1B1 не демонстрировал какого-либо существенного связывания с контрольной линией клеток ОЛЛ, которая эндогенно экспрессирует неродственный белок (TAA1-NULL), но не экспрессирует TAA1.

[00181] На **Фиг. 8** проиллюстрировано избирательно белковое связывание анти-TAA1 (TAA1 mIgG2a, TAA1B1) с рекомбинантным белком TAA1 (TAA1W16). TAA1B1 не демонстрировал какого-либо существенного связывания с неродственным белком (TAA1-NULL-W16).

[00182] На **Фиг. 9** представлено фенотипирование клеток Vg9+, используемых для исследований цитотоксичности биспецифического антитела TAA1 x Vγ9 (TAA1B50), от здорового донора.

[00183] На **Фиг. 10** показано, что анти-TRGV9/анти-TAA1 биспецифическое антитело опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против экспрессирующих TAA1 клеток Jurkat *in vitro*. Из представленных значений цитотоксичности было вычтено значение

исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00184] На **Фиг. 11** проиллюстрирована опосредованная биспецифическим антителом цитотоксичность. Размноженные и обогащенные Vγ9Vδ2 Т-клетки от различных доноров использовали для индукции цитотоксичности в отношении линии клеток Jurkat (соотношение Э:М 1:1) в присутствии Vγ9xTAA1 в указанных концентрациях. Анализ проводили в течение 16 ч. Процент мертвых клеток-мишеней для различных условий представлен на фигуре.

[00185] На **Фиг. 12** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/TAA2 (TAA2V9B106 (B3)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против TAA2-экспрессирующих клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00186] На **Фиг. 13** показано, что анти-TRGV9/анти-TAA2 биспецифическое антитело (HC1: VG9B420-LH-scFv; HC2: TAA2-Fab (TAA2V9B71.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против TAA2-экспрессирующих клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00187] На **Фиг. 14** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/TAA2 (VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab RF, TAA2-scFv (TAA2V9B100.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против TAA2-экспрессирующих клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00188] На **Фиг. 15** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/TAA2 (VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab RF, TAA2-scFv (TAA2V9B101.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против TAA2-экспрессирующих клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00189] На **Фиг. 16** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/TAA2 (VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab RF, TAA2-scFv (TAA2V9B103.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против TAA2-экспрессирующих клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00190] В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; где каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Описание документов, актов, материалов, устройств, изделий или т. п., которые были включены в

настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

[00191] Если не указано иное, все технические и научные термины в данном документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае, определенные термины в данном документе имеют значения, установленные в настоящем описании.

[00192] Необходимо отметить, что в данном документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

[00193] Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в данном документе, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «около». Таким образом, числовое значение, как правило, включает ±10% от указанного значения. Например, концентрация 1 мг/мл включает от 0,9 мг/мл до 1,1 мг/мл. Аналогичным образом диапазон концентраций от 1% до 10% (масс./об.) включает от 0,9% (масс./об.) до 11% (масс./об.). В данном документе применение числового диапазона явным образом включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах этого диапазона, включая целые числа в пределах таких диапазонов и дробные значения, если из контекста явно не следует иное.

[00194] Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в этом ряду. Специалисты в данной области смогут определить или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут установить множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в изобретение.

[00195] В данном документе термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеет», «имеющий», «содержит» или «содержащий» или любая другая их вариация подразумевают включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение из него какого-либо другого целого числа или группы целых чисел, и они являются не исключающими или неограничивающими. Например, композиция, смесь, процесс, способ, изделие или устройство, которое содержит перечень элементов, не обязательно ограничивается только этими элементами, но может включать другие элементы, не перечисленные прямо или присущие такой композиции, смеси, процессу, способу, изделию или устройству. Кроме того, если в явной форме не указано иное, союз «или» относится к включающему «или», а не к исключающему «или». Например, условие «А или В» выполняется в любой одной из следующих ситуаций: А истинно (или присутствует), а В ложно (или отсутствует), А ложно (или отсутствует), а В истинно (или присутствует), и оба элемента А и В истинны (или присутствуют).

[00196] В данном документе соединительный термин «и/или» между множеством

перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте данного документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

[00197] В данном документе термин «состоять из» или его варианты, такие как «состоит из» или «состоящий из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы целых чисел, но при этом никакое дополнительное целое число или группа целых чисел не могут быть добавлены к указанному способу, структуре или композиции.

[00198] В данном документе термин «состоять по существу из» или варианты, такие как «состоит по существу из» или «состоящий по существу из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы целых чисел, а также на необязательное включение любого перечисленного целого числа или группы целых чисел, которые существенно не изменяют основные или новые свойства указанного способа, структуры или композиции. См. M.P.E.P. § 2111.03.

[00199] В данном документе термин «субъект» означает любое животное, такое как млекопитающее, такое как человек. В данном документе термин «млекопитающее» охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. п. или, например, человека.

[00200] Следует также понимать, что термины «около», «приблизительно», «по существу», «главным образом» и подобные термины, используемые в данном документе в отношении размера или характеристики компонента, указывают на то, что описанные размер/характеристика не являются строгим ограничением или параметром и не исключают незначительных отклонений от них, которые являются функционально сходными или аналогичными, как будет понятно специалисту в данной области. Как минимум такие ссылки, содержащие числовой параметр, будут включать вариации, которые при использовании математических и промышленных принципов, принятых в данной области (например, округление, измерение или другие систематические ошибки, производственные допуски и т. д.), не изменяют наименьшую значащую цифру.

[00201] Термины «идентичный» или процент «идентичности» в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей (например, биспецифических антител к TRGV9/раковому антигену и кодирующих их полинуклеотидов, биспецифических антител к TRGV9/CD123 и кодирующих их полинуклеотидов, полипептидов TRGV9 и кодирующих их полинуклеотидов TRGV9,

полипептидов CD123 и кодирующих их полинуклеотидов CD123), относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют указанный процент аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми, при сравнении и выравнивании для максимального соответствия, определяемого с помощью одного из следующих алгоритмов сравнения последовательностей или визуальной оценки.

[00202] Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность выступает в качестве эталонной последовательности, с которой сравнивают испытуемую последовательность. При использовании алгоритма сравнения последовательностей в компьютер вводят испытуемую и эталонную последовательности, при необходимости определяют координаты подпоследовательности и определяют параметры программы алгоритма последовательности. Впоследствии алгоритм сравнения последовательностей рассчитывает процентную идентичность последовательности для испытуемой (-ых) последовательности (-ей) по отношению к эталонной последовательности на основе заданных параметров программы.

[00203] Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно проводить, например, с помощью алгоритма локальной гомологии по Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), с использованием алгоритма выравнивания областей гомологии по Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), с помощью способа поиска подобия по Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), с помощью компьютеризированных реализаций этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в пакете программного обеспечения Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., г. Мэдисон, штат Висконсин, США) или путем визуального контроля (см. в основном Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel *et al.*, eds., Current Protocols, совместное предприятие компаний Greene Publishing Associates, Inc. и John Wiley & Sons, Inc., (1995 Supplement) (Ausubel)).

[00204] Примерами алгоритмов, подходящих для определения процента идентичности последовательности и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, описанные в работе Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 и Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402 соответственно. Программное обеспечение для проведения BLAST-анализов общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации. Данный алгоритм включает, во-первых, идентификацию пар высококачественных последовательностей (HSP) путем идентификации коротких слов длиной W в искомой последовательности, которые либо совпадают, либо удовлетворяют некоторому положительному пороговому показателю T при совмещении со словом той же длины в последовательности базы данных. T называют пороговым показателем сходства соседних слов (Altschul *et al*, выше). Эти начальные совпадения соседних слов действуют как образец для инициации поиска, чтобы найти более длинные HSP с ними. Совпадения слов затем расширяются в обоих направлениях вдоль каждой последовательности до тех пор, пока совокупный показатель выравнивания можно увеличивать.

[00205] Совокупные баллы вычисляются с использованием параметров M для нуклеотидных последовательностей (балл вознаграждения для пары совпадающих остатков; всегда > 0) и N (штрафной балл за не совпадающие остатки; всегда < 0). Для аминокислотных последовательностей матрицу подсчета балов используют для расчета совокупного балла. Расширение зачетов слов в каждом направлении прекращает, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину X от его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания. В программе BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) по умолчанию используют длину слова (W), равную 11, ожидание (E), равное 10, M=5, N=-4, а также сравнение обоих цепей. Для аминокислотных последовательностей в программе BLASTP по умолчанию используют длину слова (W), равную 3, ожидание (E), равное 10, и матрицу замен BLOSUM62 (см., Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1989)).

[00206] В дополнение к проценту идентичности последовательностей, алгоритм BLAST также выполняет статистический анализ сходства двух последовательностей (см., например, Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 90:5873-5787 (1993)). Одно измерение сходства, проводимое алгоритмом BLAST, заключается в определении наименьшей суммарной вероятности (P(N)), которая указывает на вероятность, при которой совпадение двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей будет происходить случайным образом. Например, нуклеиновая кислота считается аналогичной эталонной последовательности, если наименьшая суммарная вероятность при сравнении исследуемой нуклеиновой кислоты с эталонной нуклеиновой кислотой составляет менее чем около 0,1, менее чем около 0,01 или менее чем около 0,001.

[00207] Дополнительным показателем по существу идентичности двух нуклеотидных последовательностей или двух полипептидов является иммунологическое перекрестное реагирование полипептида, кодируемого первой нуклеиновой кислотой, с полипептидом, кодируемым второй нуклеиновой кислотой, как описано ниже. Таким образом, полипептид, как правило, по существу идентичен второму полипептиду, например, когда два пептида отличаются только консервативными заменами. Другим признаком по существу идентичности двух последовательностей нуклеиновых кислот является гибридизация этих двух молекул друг с другом в строгих условиях.

[00208] В данном документе термин «полинуклеотид», который является синонимом термина «молекула нуклеиновой кислоты», «нуклеотиды» или «нуклеиновые кислоты», относится к любому полирибонуклеотиду или полидезоксирибонуклеотиду, который может представлять собой немодифицированную РНК или ДНК или модифицированную РНК или ДНК. «Полинуклеотиды» включают, без ограничений, одно- и двухцепочечные ДНК, ДНК, которые представляют собой смесь одно- и двухцепочечных областей, одно- и двухцепочечные РНК, РНК, которые представляют собой смесь одно- и

двухцепочечных областей, слитые молекулы, содержащие ДНК и РНК, которые могут быть одноцепочечными или, более типично, двухцепочечными или представлять собой смесь одно- и двухцепочечных областей. Кроме того, «полинуклеотидом» называют трехцепочечные области, содержащие РНК или ДНК, или как РНК, так и ДНК. Термин «полинуклеотид» также включает ДНК или РНК, содержащую одно или более модифицированных оснований, и ДНК или РНК с основными цепями, модифицированными для стабильности или для других целей. «Модифицированные» основания включают, например, тритилированные основания и нетипичные основания, такие как инозин. В ДНК и РНК могут быть внесены различные модификации; следовательно, термин «полинуклеотид» охватывает химически, ферментативно или метаболически модифицированные формы полинуклеотидов, обычно встречающиеся в природе, а также химические формы ДНК и РНК, характерные для вирусов и клеток. Термин «полинуклеотид» также охватывает относительно короткие цепи нуклеиновых кислот, часто называемые олигонуклеотидами.

[00209] В данном документе термин «вектор» представляет собой репликон, в который может быть функционально вставлен другой нуклеотидный сегмент так, чтобы происходила репликация или экспрессия сегмента.

[00210] В данном документе термин «клетка-хозяин» относится к клетке, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, предложенную в данном документе. Термин «клетка-хозяин» может относиться к любому типу клеток, например к первичной клетке, клетке в культуре или клетке из клеточной линии. В одном варианте осуществления «клетка-хозяин» представляет собой клетку, трансфицированную молекулой нуклеиновой кислоты, предложенной в данном документе. В другом варианте осуществления «клетка-хозяин» представляет собой потомство или потенциальное потомство такой трансфицированной клетки. Потомство клетки может быть или не быть идентичным родительской клетке, например, из-за мутаций или воздействий окружающей среды, которые могут происходить в последующих поколениях, или из-за интеграции молекулы нуклеиновой кислоты в геном клетки-хозяина.

[00211] Термин «экспрессия» в данном документе обозначает биосинтез продукта гена. Термин охватывает транскрипцию гена в РНК. Термин также охватывает трансляцию РНК в один или более полипептидов и дополнительно охватывает все посттранскрипционные и посттрансляционные модификации природного происхождения. Экспрессируемое биспецифическое антитело может находиться в цитоплазме клетки-хозяина, во внеклеточной среде, такой как питательная среда для клеточной культуры, или может быть прикрепленным к клеточной мембране.

[00212] В данном документе термины «пептид», «полипептид» или «белок» могут относиться к молекуле, образованной из аминокислот, и могут быть признаны специалистами в данной области как белок. В данном документе используется обычный однобуквенный или трехбуквенный код для аминокислотных остатков. Термины «пептид», «полипептид» и «белок» могут применяться взаимозаменяемо и относятся к полимерам

аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и неаминокислотные перемычки. Термины также охватывают аминокислотный полимер, который был модифицирован естественным образом или посредством вмешательства; Например, это может быть образование дисульфидной связи, гликозилирование, липидизация, ацетилирование, фосфорилирование или любая другая манипуляция или модификация, такая как конъюгация с маркирующим компонентом. Это определение также включает, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислот (включая, например, неприродные аминокислоты и т. п.), а также другие модификации, известные в данной области.

[00213] Пептидные последовательности, описанные в данном документе, написаны в соответствии с обычной процедурой, где N-концевая область пептида находится слева, а С-концевая область расположена справа. Хотя известны изомерные формы аминокислот, они представляют собой L-форму представленной аминокислоты, если явным образом не указано иное.

Антитела

[00214] В данном документе предложены антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, нуклеиновые кислоты и экспрессионные векторы, кодирующие антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. Также в данном документе предложены биспецифические антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты, нуклеиновые кислоты и экспрессионные векторы, кодирующие биспецифические антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие биспецифические антитела. Также в данном документе предложены биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, нуклеиновые кислоты и экспрессионные векторы, кодирующие биспецифические антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие биспецифические антитела. Также предлагаются способы получения антител и способы применения антител для лечения заболеваний, включая злокачественное новообразование. Антитела, описанные в данном документе, обладают одним или более необходимыми функциональными свойствами, включая, без ограничений, высокую аффинность связывания с TRGV9 и/или высокую аффинность связывания с CD123, высокую специфичность к TRGV9 и/или высокую специфичность к CD123 и способность лечить или предотвращать рак при введении отдельно или в комбинации с другой противораковой терапией.

[00215] В контексте данного документа термин «антитело» используется в широком смысле и включает иммуноглобулин или молекулы антител, включая человеческие, гуманизированные, составные и химерные антитела и фрагменты антител, которые являются моноклональными или поликлональными. В целом антитела представляют собой белки или пептидные цепи, которые демонстрируют специфичность связывания с конкретным антигеном. Структуры антител хорошо известны. Иммуноглобулины можно отнести к пяти основным классам (т.е. I, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) в зависимости от

аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Соответственно, предложенные в данном документе антитела могут принадлежать к любому из пяти основных классов или соответствующих подклассов. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе антитела представляют собой IgG1. В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе антитела представляют собой IgG2. В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе антитела представляют собой IgG3. В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе антитела представляют собой IgG4. Легкие цепи антител видов позвоночных можно относить в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко отличающихся типов, а именно, каппа и лямбда. Соответственно, предложенные в данном документе антитела могут содержать константный домен легкой цепи каппа или лямбда. В соответствии с конкретными вариантами осуществления предложенные в данном документе антитела содержат константные области тяжелой и/или легкой цепи из крысиных или человеческих антител.

[00216] В дополнение к константным доменам тяжелой и легкой цепей антитела содержат антигенсвязывающую область, которая состоит из вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи, каждая из которых содержит три домена (т. е. определяющие комплементарность области 1-3; CDR1, CDR2, и CDR3). Термин «CDR» относится к одной из трех гипервариабельных областей (HCDR1, HCDR2 или HCDR3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VH иммуноглобулина (Ig или антитела) или одну из трех гипервариабельных областей (LCDR1, LCDR2 или LCDR3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VL антитела. Соответственно, CDR представляют собой последовательности вариабельной области, перемежающиеся с последовательностями каркасной области. Области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены, например по Kabat, как области с наибольшей гипервариабельностью в пределах вариабельных (V) доменов антитела (Kabat *et al., J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat, *Adv. Идентификатор Chem.* 32:1-75 (1978)). Последовательности CDR также были структурно определены Chothia как остатки, которые не являются частью консервативного β-складчатого каркаса и, таким образом, способны принимать различные конформации (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Оба варианта терминологии хорошо известны в данной области. Последовательности области CDR также определены по AbM, Contact и IMGT. Примеры последовательностей CDR области проиллюстрированы в данном документе, например, в перечне последовательностей и таблицах, представленных в примерах ниже. Позиции CDR в канонической вариабельной области антитела были определены путем сравнения многочисленных структур (Al-Lazikani *et al., J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); *Morea et al., Methods* 20:267-279 (2000)). Поскольку количество остатков в гипервариабельной области варьируется в разных антителах, дополнительные остатки относительно канонических

позиций традиционно обозначаются a, b, c и т. п. рядом с номером остатка в канонической схеме нумерации вариабельной области (Al-Lazikani *et al.*, выше (1997)). Такая номенклатура также хорошо известна специалистам в данной области.

[00217] Домен CDR1 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе LCDR1 или VL CDR1. Домен CDR2 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе LCDR2 или VL CDR2. Домен CDR3 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе LCDR3 или VL CDR3. Домен CDR1 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе HCDR1 или VH CDR1. Домен CDR2 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе HCDR2 или VH CDR2. Домен CDR1 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе HCDR3 или VH CDR3.

[00218] Используемый в данном документе термин «гипервариабельная область», такая как VH или VL, относится к областям вариабельной области антитела, которые являются гипервариабельными по последовательности и/или образуют структурно определенные петли. В общем случае антитела содержат шесть гипервариабельных областей; три в VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три в VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). Используется ряд разграничений гипервариабельной области, которые включены в настоящий документ. CDR по «Кабат» основаны на вариабельности последовательностей и используются чаще всего (см., например, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). «Chothia» между тем относится к расположению структурных петель (см., например, Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Конец петли CDR-HCDR1 по Chothia при нумерации с использованием системы нумерации по Kabat варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Kabat в позициях H35A и H35B размещены вставки; если ни одна из позиций 35A или 35B не присутствует, петля заканчивается на позиции 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается на позиции 33; если присутствуют как 35A, так и 35B, петля заканчивается на позиции 34). Гипервариабельные области по «AbM» представляют собой компромисс между CDR по Kabat и структурными петлями по Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (см., например, Martin, in Antibody Engineering, Vol. 2, Chapter 3, Springer Verlag). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур.

[00219] Недавно была разработана и получила широкое применение универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc *et al.*, *Dev. Комп. Immunol.* 27(1):55-77 (2003)). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (TR) и главном комплексе гистосовместимости (MHC) человека и других позвоночных. В данном документе CDR обозначают как по аминокислотной последовательности, так и по местоположению в легкой или тяжелой цепи. Поскольку

«местоположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина сохраняется среди видов и присутствует в структурах, называемых петлями, используя системы нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными особенностями, можно легко идентифицировать остатки CDR и каркасной области. Эту информацию можно использовать для прививания и замены остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида в акцепторную каркасную область, как правило, из человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (AHon) была разработана Honegger and Plückthun, *J. Mol. Biol.* 309: 657-670 (2001). Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию по Kabat и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области (см., например, Kabat, выше; Chothia and Lesk, выше; Martin, выше; Lefranc *et al.*, выше). В типовой системе, приведенной в данном документе, объединены системы Kabat и Chothia.

	Пример	**IMGT**	**Kabat**	**AbM**	**Chothia**	**Контакт**
V_H CDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V_H CDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
V_H CDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
V_L CDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36
V_L CDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55
V_L CDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

[00220] Гипервариабельные области могут содержать следующие «расширенные гипервариабельные области»: 24-36 или 24-34 (LCDR1), 46-56 или 50-56 (LCDR2) и 89-97 или 89-96 (LCDR3) в VL и 26-35 или 26-35A (HCDR1), 50-65 или 49-65 (HCDR2) и 93-102, 94-102 или 95-102 (HCDR3) в VH. В данном документе предложены последовательности CDR, отражающие каждую из вышеуказанных схем нумерации, включая перечень последовательностей.

[00221] Термин «константная область» или «константный домен» относится к карбокси-концевой части легкой и тяжелой цепи, которая непосредственно не участвует в связывании антитела с антигеном, но демонстрирует различные эффекторные функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Эти термины относятся к части молекулы иммуноглобулина, имеющей более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с другой частью иммуноглобулина, то есть вариабельной областью, которая содержит антигенсвязывающий сайт. Константная область может содержать области CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи и область CL легкой цепи.

[00222] Термин «каркасная область» или FR означает остатки вариабельной области, фланкирующие CDR. Остатки FR присутствуют, например, в химерных, гуманизированных, человеческих, доменных антителах, диателах, линейных антителах и биспецифических антителах. Остатки FR представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков гипервариабельной области или остатков CDR.

[00223] При использовании в данном документе термин «выделенное антитело»

относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с TRGV9, по существу не содержит антител, которые не связываются с Vγ9; выделенное антитело, которое специфически связывается с CD123, по существу не содержит антител, которые не связываются с CD123). Более того, выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

[00224] При использовании в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции в значительной степени однородных антител, то есть отдельные антитела в составе популяции являются идентичными, за исключением мутаций, происходящих по естественным причинам, которые могут присутствовать в небольших количествах. Моноклональные антитела, предложенные в данном документе, можно получать с использованием гибридомного метода, технологии фагового дисплея, технологии клонирования генов одиночных лимфоцитов или методов рекомбинантной ДНК. Например, моноклональные антитела могут быть получены с помощью гибридомы, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного не относящегося к человеку животного, такого как трансгенная мышь или крыса, имеющего геном, содержащий человеческий трансген тяжелой цепи и трансген легкой цепи.

[00225] При использовании в данном документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к фрагменту антитела, такому как, например, диатело, фрагмент Fab, Fab', F(ab')2, Fv, стабилизированный дисульфидными связями фрагмент Fv (dsFv), $(dsFv)_2$, биспецифический dsFv (dsFv-dsFv'), стабилизированное дисульфидными связями диатело (ds-диатело), одноцепочечная молекула антитела (scFv), однодоменное антитело (sdAb), scFv-димер (двухвалентное антитело), мультиспецифическое антитело, образованное из части антитела, содержащей одну или более CDR, верблюжье однодоменное антитело, нанотело, доменное антитело, двухвалентное доменное антитело или любой другой фрагмент антитела, который связывается с антигеном, но не содержит полной структуры антитела. Антигенсвязывающий фрагмент обладает возможностью связывания с тем же антигеном, с которым связывается исходное антитело или исходный фрагмент антитела. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи, константную область легкой цепи и Fd-сегмент тяжелой цепи. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит Fab и F(ab').

[00226] При использовании в данном документе термин «одноцепочечное антитело» относится к стандартному для данной области одноцепочечному антителу, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, соединенные коротким пептидом размером от около 15 до около 20 аминокислот. При использовании в данном документе термин «однодоменное антитело» относится к стандартному для данной области однодоменному антителу, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи или которое

содержит только вариабельную область тяжелой цепи.

[00227] В контексте данного документа термин « человеческое антитело» относится к антителу, продуцируемому человеком, или к антителу, имеющему аминокислотную последовательность, соответствующую антителу, продуцируемому человеком, продуцируемому любым способом, известным в данной области техники. Данное определение человеческого антитела включает интактные или полноразмерные антитела, их фрагменты и/или антитела, содержащие по меньшей мере один человеческий полипептид тяжелой и/или легкой цепи.

[00228] В контексте данного документа термин «гуманизированное антитело» относится к нечеловеческому антителу, которое модифицировано для увеличения гомологии последовательности по сравнению с антителом человека, так что антигенсвязывающие свойства антитела сохраняются, но его антигенность в человеческом теле уменьшается.

[00229] При использовании в данном документе термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором аминокислотная последовательность молекулы иммуноглобулина получена из двух или более видов. Вариабельная область легкой и тяжелой цепей часто соответствует вариабельной области антитела, полученного от одного вида млекопитающего (например, мыши, крысы, кролика и т. д.), имеющего необходимые специфичность, аффинность и способность, в то время как константные области соответствуют последовательностям антитела, полученного от другого вида млекопитающего (например, человека), для предотвращения возникновения иммунного ответа у данного вида.

[00230] В контексте данного документа термин «мультиспецифическое антитело» относится к антителу, которое содержит множество последовательностей вариабельного домена иммуноглобулина, где первая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания к первому эпитопу, а вторая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются или по существу не перекрываются. В варианте осуществления первый и второй эпитопы расположены на различных антигенах, например на различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В варианте осуществления мультиспецифическое антитело содержит третий, четвертый или пятый вариабельный домен иммуноглобулина. В варианте осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой молекулу биспецифического антитела, триспецифического антитела или тетраспецифического антитела.

[00231] При использовании в данном документе термин «биспецифическое антитело» относится к мультиспецифическому антителу, которое связывает не более двух эпитопов или двух антигенов. Биспецифическое антитело характеризуется первой последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания в отношении первого эпитопа (например, эпитопа на антигене

TRGV9), и второй последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания в отношении второго эпитопа (например, эпитопа опухолеассоциированном антигене (например, на антигене CD123)). В варианте осуществления первый и второй эпитопы расположены на различных антигенах, например на различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В варианте осуществления биспецифическое антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания к первому эпитопу, а также последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которая обладают специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления биспецифическое антитело содержит полуантитело или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания к первому эпитопу, и полуантитело или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления биспецифическое антитело содержит scFv или его фрагмент, имеющий специфичность связывания к первому эпитопу, и scFv или его фрагмент, имеющий специфичность связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на CD123. В одном варианте осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, EGFR, HER-2, CD19, CD20, CD3 и/или других ассоциированных с раком иммунных супрессорах или поверхностных антигенах.

[00232] При использовании в данном документе термин «полуантитело» означает одну тяжелую цепь иммуноглобулина, связанную с одной легкой цепью иммуноглобулина. Типовое полуантитело проиллюстрировано в SEQ ID NO:17. Специалисту в данной области будет понятно, что полуантитело может включать фрагмент антитела и может также иметь антигенсвязывающий домен, состоящий из одного вариабельного домена, например, происходящего от представителей семейства верблюжьих.

[00233] При использовании в данном документе термин «TRGV9» относится к полипептиду, способному образовывать Т-клеточный рецептор при экспрессии на поверхности γδ Т-клеток. TRGV9-экспрессирующие γδ Т-клетки относятся к первым Т-клеткам, которые развиваются в плоде человека и являются преобладающим подмножеством γδ Т-клеток в здоровых взрослых клетках периферической крови. Термин «TRGV9» включает любой вариант, изоформу и видовой гомолог TRGV9, который естественным образом экспрессируется клетками (включая Т-клетки) или который может экспрессироваться на клетках, трансфицированных генами или кДНК, кодирующей полипептид. Если не указано иное, TRGV9 в конкретных вариантах осуществления представляет собой человеческий TRGV9. Аминокислотная последовательность человеческого TRGV9 приведена в GenBank под номером доступа NG_001336.2.

[00234] Термин «CD123» относится к молекуле, присутствующей на клетках, которая помогает передавать сигнал интерлейкина-3, представляющего собой растворимый цитокин, играющий важную роль в иммунной системе. CD123 также может называться

«рецептором интерлейкина-3». Рецептор относится к семейству цитокиновых рецепторов I типа и представляет собой гетеродимер с уникальной альфа-цепью в паре с общей бета-субъединицей (бета с или CD131). Рецептор CD123 находится на плюрипотентных клетках-предшественниках и может индуцировать фосфорилирование тирозина внутри клетки и стимулировать пролиферацию и дифференциацию в гемопоэтических клеточных линиях. CD123 может также экспрессироваться в подтипах острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Термин «CD123» включает любой вариант, изоформу и видовой гомолог CD123, который естественным образом экспрессируется клетками (включая Т-клетки) или который может экспрессироваться на клетках, трансфицированных генами или кДНК, кодирующей эти полипептиды, и, если не указано иное, в конкретных вариантах осуществления «CD123» представляет собой человеческий CD123. Аминокислотная последовательность человеческого CD123 представлена в GenBank под учетным номером AY789109.1.

[00235] В контексте настоящего документа антитело, которое «специфически связывается с TRGV9», относится к антителу, которое связывается с TRGV9, таким как человеческий TRGV9, с KD 1×10^{-7} М или менее, например, 1×10^{-8} М или менее, 5×10^{-9} М или менее, 1×10^{-9} М или менее, 5×10^{-10} М или менее или 1×10^{-10} М или менее. Термин «KD» относится к константе диссоциации, получаемой из отношения Kd к Ka (т. е. Kd/Ka), и выражается в молярной концентрации (М). Значения KD для антител можно определять с помощью способов данной области техники, относящихся к настоящему описанию. Например, KD антитела можно определять с помощью поверхностного плазмонного резонанса, например, с помощью системы биосенсоров, например, системы Biacore®, или с помощью технологии биослоевой интерферометрии, такой как система Octet RED96.

[00236] В контексте настоящего документа антигенсвязывающий домен или антигенсвязывающий фрагмент, который «специфически связывается с опухолеассоциированным антигеном», относится к антигенсвязывающему домену или антигенсвязывающему фрагменту, который связывает опухолеассоциированный антиген с KD 1×10^{-7} М или менее, например, 1×10^{-8} М или менее, 5×10^{-9} М или менее, 1×10^{-9} М или менее, 5×10^{-10} М или менее или 1×10^{-10} М или менее.

[00237] Термин «KD» относится к константе диссоциации, получаемой из отношения Kd к Ka (т. е. Kd/Ka), и выражается в молярной концентрации (М). Значения KD для антител можно определять с помощью способов данной области техники, относящихся к настоящему описанию. Например, KD антигенсвязывающего домена или антигенсвязывающего фрагмента можно определять с помощью поверхностного плазмонного резонанса, например, с помощью системы биосенсоров, например, системы Biacore®, или с помощью технологии биослоевой интерферометрии, такой как система Octet RED96.

[00238] В контексте настоящего документа антитело, которое «специфически связывается с CD123», относится к антителу, которое связывается с CD123, таким как человеческий CD123, с KD 1×10^{-7} М или менее, например, 1×10^{-8} М или менее, 5×10^{-9} М или менее, 1×10^{-9} М или менее, 5×10^{-10} М или менее или 1×10^{-10} М или менее. Термин

«KD» относится к константе диссоциации, получаемой из отношения Kd к Ka (т. е. Kd/Ka), и выражается в молярной концентрации (M). Значения KD для антител можно определять с помощью способов данной области техники, относящихся к настоящему описанию. Например, KD антитела можно определять с помощью поверхностного плазмонного резонанса, например, с помощью системы биосенсоров, например, системы Biacore®, или с помощью технологии биослоевой интерферометрии, такой как система Octet RED96.

[00239] Чем меньше значение KD антитела, тем выше аффинность, с которой антитело связывается с целевым антигеном.

[00240] В одном аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является однодоменным антителом или нанотелом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV1 представляет собой гуманизированное антитело.

[00241] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее область VH, область VL, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и/или VL CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее область VH любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее область VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее область VH любого из антител, описанных в данном документе, и область VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 любого из антител, описанных в данном документе; и VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. Репрезентативные аминокислотные последовательности VH и VL, включая аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 антител к TRGV9, предложенных в данном документе, приведены в перечне последовательностей, а также в таблицах 1-31.

[00242] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее связывающий домен, который связывается с TRGV9, имеющий область VH, область VL, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и/или VL CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое

антитело к TRGV9, содержащее связывающий домен, который связывается с TRGV9, имеющий область VH любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее связывающий домен, который связывается с TRGV9, имеющий область VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее связывающий домен, который связывается с TRGV9, имеющий область VH любого из антител, описанных в данном документе, и область VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее связывающий домен, который связывается с TRGV9, имеющий VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее связывающий домен, который связывается с TRGV9, имеющий VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело к TRGV9, содержащее связывающий домен, который связывается с TRGV9, имеющий VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 любого из антител, описанных в данном документе; и VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 любого из антител, описанных в данном документе.

[00243] В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD123, имеющий область VH, область VL, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и/или VL CDR3 антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD123, имеющий область VH антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD123, имеющий область VL антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD123, имеющий область VH антитела к CD123, предложенного в данном документе, и область VL антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD123, имеющий VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD123, имеющий VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 дополнительно содержит второй

связывающий домен, который связывается с CD123, имеющий VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 антитела к CD123, предложенного в данном документе, и VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 антитела к CD123, предложенного в данном документе.

[00244] В определенных вариантах осуществления предложено антитело к TRGV9, которое представляет собой интактное антитело. В других вариантах осуществления предложено антитело к TRGV9, которое представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9 представляет собой функциональный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой диатело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab'. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой F(ab')2. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой фрагмент Fv. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой дисульфид-стабилизированный фрагмент Fv (dsFv). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой $(dsFv)_2$. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифический dsFv (dsFv-dsFv'). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой дисульфид-стабилизированное диатело (ds-диатело). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой молекулу одноцепочечного антитела (scFv). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой однодоменное антитело (sdAb). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой димер scFv (двухвалентное диатело). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело, образованное из части антитела, содержащей одну или более CDR. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой верблюдизированное однодоменное антитело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой нанотело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой доменное антитело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой двухвалентное доменное антитело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой фрагмент антитела, который связывается с антигеном, но не содержит полной структуры антитела.

[00245] В конкретных вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит область VH и область VL. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является одноцепочечным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является однодоменным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является нанотелом. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является VHH-антителом. В определенных вариантах осуществления

антитело к TRGV9 не является антителом ламы. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает одноцепочечное антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает однодоменное антитело. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает нанотело. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает VHH-антитело. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает антитело ламы. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой мультиспецифическое антитело. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой агонистическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 активирует γδ Т-клетки. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антагонистическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 инактивирует γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 блокирует активацию γδ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 модулирует активность γδ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не активирует или не инактивирует активность γδ Т-клеток. В конкретных вариантах осуществления γδ Т-клетки представляют собой человеческие γδ Т-клетки. В конкретных вариантах осуществления предложено биспецифическое антитело, содержащее антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, в формате выступ-во-впадину. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, может содержаться в биспецифическом антителе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, может содержаться в мультиспецифическом антителе. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело, предложенное в данном документе, содержит первый связывающий домен, содержащий предложенное в данном документе антитело к TRGV9, которое связывается с первым эпитопом TRGV9, и второй связывающий домен, содержащий предложенное в данном документе антитело к TRGV9, которое связывается со вторым эпитопом TRGV9, где первый эпитоп TRGV9 и второй эпитоп TRGV9 не являются одинаковыми. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с TRGV9. В определенных вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент не связывается с эпитопом Vδ2.

[00246] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и

VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:200, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:201. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:202, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:203, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:204; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:205, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:206, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:215, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:216; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело

содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:702, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:703; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:220, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:221, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:222; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:223, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:224, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:225. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:226, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:227, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:228; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:229, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:230, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:231. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00247] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3,

соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:232, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:233, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:234; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:235, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:236, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:237. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:238, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:239, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:240; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:241, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:242, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:243. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:244, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:245, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:246; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:247, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:248, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:249. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:251, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:252; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:704, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:705; и (ii)

VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:256, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:257, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:258; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:259, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:260, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:261. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:262, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:263, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:264; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:265, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:266, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:267. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00248] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:268, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:269, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:271, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:273. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:274, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:275, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:276; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:277, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:278, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:279. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:280, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:281, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:282; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:283, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:284, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:285. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:287, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:288; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:706, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:707; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В другом аспекте

в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:292, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:293, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:294; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:295, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:296, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:297. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:298, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:299, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:300; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:301, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:302, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:303. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00249] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:66. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:68. В другом аспекте в данном документе

предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:304, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:305, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:306; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:307, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:308, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:309. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:310, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:311, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:312; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:313, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:314, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:315. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:316, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:317, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:318; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:319, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:320, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:321. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:323, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:324; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO:325, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:708, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:709; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:328, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:329, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:330; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:331, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:332, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:333. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:334, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:335, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:336; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:337, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:338, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:339. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:340, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:341, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:342; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:343, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:344, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:345. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:346, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:347, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:348; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:349, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:350, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:351. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:352, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO:353, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:354; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:355, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:356, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:357. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:359, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:360; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:710, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:364, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:366; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:367, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:368, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:370, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:371, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:372; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:373, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:374, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:375. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:71, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:74. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:74, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73.

[00250] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:105. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:412, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:413, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:414; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:415, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:416, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:417. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело

содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:418, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:419, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:420; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:421, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:422, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:423. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:424, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:425, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:426; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:427, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:428, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:429. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:431, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:432; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:714, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:715; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:436, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:437, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:438; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:439, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:440, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:441. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:442, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:443, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:444; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:445, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:446, и VL

CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:447. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106.

[00251] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:114. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:448, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:449, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:450; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:451, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:452, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:453. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело

содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:454, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:455, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:456; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:457, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:458, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:459. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:460, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:461, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:462; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:463, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:464, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:465. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:467, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:468; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:716, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:717; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:472, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:473, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:474; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:475, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:476, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:477. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:478, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:479, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:480; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:481, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:482, и VL

CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:483. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116.

[00252] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:124. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:484, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:485, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:486; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:487, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:488, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:489. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:490, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:491, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:492; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:493, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:494, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:495. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:496, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:497, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:498; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:499, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:500, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:501. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:503, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:504; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:718, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:719; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В другом аспекте

в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:508, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:509, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:510; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:511, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:512, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:513. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:514, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:515, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:516; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:517, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:518, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:519. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126.

[00253] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:134. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:520, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:521, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:522; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:523, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:524, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:525. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:526, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:527, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:528; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:529, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:530, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:531. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:532, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:533, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:534; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:535, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:536, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:537. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело

содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:539, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:540; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:720, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:721; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:544, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:545, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:546; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:547, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:548, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:549. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:550, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:551, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:552; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:553, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:554, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:555. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136.

[00254] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является одноцепочечным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является однодоменным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является нанотелом. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является VHH-антителом. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является антителом ламы.

[00255] В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:730, 731 и 732, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:733, 734 и 735, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:736, 737 и 738, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:739, 740 и 741, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:742, 743 и 744, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID

NO:745, 746 и 747, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:748, 749 и 750, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:751. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:752. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:753. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:754. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:755. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:756. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:757.

[00256] В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность APNxGzYTbDF (SEQ ID NO:758), где x представляет собой Y или M, z представляет собой M или D, а b представляет собой I или L. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:758. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность GxTFzz (SEQ ID NO:761), где x представляет собой F, D или G, а z представляет собой S или N. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:761. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VL, содержащий VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность RxSQSz (SEQ ID NO:762), где x представляет собой A или S, а z представляет собой V или L. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:761.

[00257] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит первую полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит последнюю полярную незаряженную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей

мере один тирозин. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей мере 20% гидрофобных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей мере две гидрофобные аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей мере около 40% гидрофобных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит первую полярную аминокислоту, последнюю полярную незаряженную аминокислоту, по меньшей мере один тирозин, по меньшей мере 20% гидрофобных аминокислот, по меньшей мере две гидрофобные аминокислоты и по меньшей мере около 40% гидрофобных аминокислот. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR1. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную аминокислоту в остатке 13. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 15. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит фенилаланин (F) или лейцин (L) в позиции 15. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную аминокислоту в позиции 14. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит лизин (K) или серин (S) в позиции 14. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 2. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную предпоследнюю аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную аминокислоту в остатке 13, гидрофобную аминокислоту в позиции 15, фенилаланин (F) или лейцин (L) в позиции 15, полярную аминокислоту в позиции 14, лизин (K) или серин (S) в позиции 14, гидрофобную аминокислоту в позиции 2 или 3 и полярную предпоследнюю аминокислоту. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR2. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 не содержит полярную заряженную аминокислоту в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 содержит гидрофобную или полярную заряженную аминокислоту в позиции 7. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 содержит полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 6. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 не содержит полярную заряженную аминокислоту в позиции 3, гидрофобную или полярную заряженную аминокислоту в позиции 7 и полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 6. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR3. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит полярную аминокислоту в позиции 4. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит первую аминокислоту, которая является полярной заряженной. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 2. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит серин в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит полярную аминокислоту в позиции 5. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 6. В

некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит полярную аминокислоту в позиции 4, первую аминокислоту, которая является полярной заряженной, полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 2, серин в позиции 3, полярную аминокислоту в позиции 5 и гидрофобную аминокислоту в позиции 6. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VL CDR1. В некоторых вариантах осуществления VL CDR2 содержит полярную аминокислоту в позиции 7. В некоторых вариантах осуществления VL CDR2 содержит полярную заряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 6. В некоторых вариантах осуществления VL CDR2 содержит полярную заряженную аминокислоту в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления VL CDR2 содержит полярную незаряженную аминокислоту в позиции 4. В некоторых вариантах осуществления VL CDR2 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 2. В некоторых вариантах осуществления VL CDR2 содержит полярную аминокислоту в позиции 7, полярную заряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 6, полярную заряженную аминокислоту в позиции 3, полярную незаряженную аминокислоту в позиции 4 и гидрофобную аминокислоту в позиции 2. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VL CDR2. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит гидрофобную концевую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит концевой тирозин. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит полярную незаряженную аминокислоту в позиции 5. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит полярную аминокислоту в позиции 2. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 1. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит гидрофильную или полярную незаряженную аминокислоту в позиции 6. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 не содержит полярную или гидрофобную аминокислоту в позиции 7. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 содержит гидрофобную концевую аминокислоту, концевой тирозин, полярную незаряженную аминокислоту в позиции 5, полярную аминокислоту в позиции 2, полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 1, гидрофобную аминокислоту в позиции 3, гидрофильную или полярную незаряженную аминокислоту в позиции 6 и не содержит полярную или гидрофобную аминокислоту в позиции 7. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VL CDR3. В конкретных вариантах осуществления нумерация позиций остатков приведена в соответствии с типовой нумерацией.

[00258] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой мультиспецифическое антитело. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент

антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом TRGV9, и второй домен, который связывается со вторым эпитопом TRGV9, где первый эпитоп TRGV9 и второй эпитоп TRGV9 являются разными. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело дополнительно содержит третий связывающий домен, который связывается с мишенью, отличной от TRGV9.

[00259] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9.

[00260] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит вариабельные области тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, а второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является однодоменным антителом или нанотелом.

[00261] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со

второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:166, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:168; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:170, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:171. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:172, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:174; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:175, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:176, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:177. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:179, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий

домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:700, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:701; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:184, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:186; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:187, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:188, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:189. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:190, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:191, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:192; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:193, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:194, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:195. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый

связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:23, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:69. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:69, и легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24.

[00262] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:200, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:201. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:202, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:203, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:204; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:205, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:206, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который

связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:215, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:216; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:702, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:703; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:220, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:221, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:222; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:223, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:224, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:225. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который

связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:226, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:227, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:228; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:229, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:230, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:231. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00263] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:232, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:233, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:234; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:235, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:236, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:237. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:238, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:239, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:240; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:241, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:242, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:243. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:244, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:245, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:246; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:247, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:248, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:249. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:251, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:252; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В другом аспекте в данном

документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:704, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:705; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:256, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:257, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:258; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:259, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:260, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:261. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:262, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:263, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:264; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:265, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:266, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:267. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность,

имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00264] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:268, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:269, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:271, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:273. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:274, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:275, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:276; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:277, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:278, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:279. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:280, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:281, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:282; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:283, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:284, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:285. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:287, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:288; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:706, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:707; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:292, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:293, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:294; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:295, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:296, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:297. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:298, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:299, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:300; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:301, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:302, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:303. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00265] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:66. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные

последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:68. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:304, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:305, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:306; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:307, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:308, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:309. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:310, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:311, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:312; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:313, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:314, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:315. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:316, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:317, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:318; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:319, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:320, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:321. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:323, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:324; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:708, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:709; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:328, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:329, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:330; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:331, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:332, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:333. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:334, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:335, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:336; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:337, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:338, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:339. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:340, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:341, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:342; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:343, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:344, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:345. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:346, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:347, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:348; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:349, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:350, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:351. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:352, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:353, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:354; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:355, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:356, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:357. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:359, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:360; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:710, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:364, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:366; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:367, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:368, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:370, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:371, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:372; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:373, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:374, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:375. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, и VL, содержащую аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:71, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:70. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:74. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:74, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:73.

[00266] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое

антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:96. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:376, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:377, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:378; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:379, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:380, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:381. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:382, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:383, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:384; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:385, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:386, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:387. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:388, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:389, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:390; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:391, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:392, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:393. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:395, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:396; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:712, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:713; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:400, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:401, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:402; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:403, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:404, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:405. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:406, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:407, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:408; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:409, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:410, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:411. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:97.

[00267] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:105. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH

CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:412, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:413, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:414; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:415, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:416, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:417. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:418, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:419, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:420; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:421, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:422, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:423. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:424, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:425, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:426; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:427, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:428, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:429. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:431, и VH CDR3, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:432; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:714, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:715; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:436, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:437, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:438; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:439, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:440, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:441. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:442, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:443, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:444; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:445, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:446, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:447. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах

осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:106.

[00268] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:114. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:448, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:449, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:450; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:451, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:452, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:453. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:454, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:455, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:456; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:457, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:458, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:459. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:460, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:461, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:462; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:463, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:464, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:465. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:467, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:468; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:716, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:717; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, VL CDR2, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:472, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:473, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:474; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:475, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:476, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:477. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:478, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:479, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:480; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:481, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:482, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:483. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью

SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116.

[00269] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:124. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:484, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:485, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:486; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:487, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:488, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:489. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:490, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:491, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:492; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:493, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:494, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:495. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:496, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:497, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:498; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:499, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:500, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:501. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:503, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:504; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:718, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:719; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:508, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:509, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:510; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:511, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:512, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:513. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:514, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:515, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:516; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:517, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:518, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:519. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность,

имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126.

[00270] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:134. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:520, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:521, и VH CDR3, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:522; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:523, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:524, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:525. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:526, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:527, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:528; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:529, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:530, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:531. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:532, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:533, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:534; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:535, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:536, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:537. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:539, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:540; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:720, и VH CDR3, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:721; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:544, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:545, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:546; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:547, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:548, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:549. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:550, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:551, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:552; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:553, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:554, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:555. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления первый

связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136.

[00271] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой неоантиген. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах осуществления предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена.

[00272] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления CD123 находится на

поверхности клетки. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а CD123 находится на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение клетки, имеющей CD123 на поверхности, происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и CD123 на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления CD123 находится на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а CD123 находится на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и CD123 на поверхности клетки. В определенных вариантах осуществления предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. Кроме того, в определенных вариантах осуществления также предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена, и второй связывающий домен, который связывается с CD123.

[00273] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:556, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:557, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:558; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:559, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:560, и VL CDR3, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:561. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:562, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:563, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:564; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:565, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:566, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:567. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:568, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:569, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:570; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:571, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:572, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:573. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:575, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:576; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:578, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:579. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:722, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:723; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:578, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:579. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую

VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:580, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:581, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:582; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:583, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:584, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:585. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:586, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:587, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:588; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:589, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:590, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:591. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах

осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:18.

[00274] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

[00275] В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен

содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:23, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:69. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:69, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00276] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:34, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00277] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL

CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:35, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95%

идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00278] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL,

содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH,

содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00279] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:66; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:68; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3,

соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В

некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:71, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:72. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:74. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:74, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:75. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73. В

некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00280] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:96; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и VH

CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00281] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:105; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В

другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95%

идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00282] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3,

соответственно, из SEQ ID NO:114; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах

осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых

вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00283] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:124; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00284] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:134; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные

последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123, при этом первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133; и при этом второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[00285] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:166, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:168; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:170, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:171. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:172, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:174; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:175, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:176, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:177. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:179, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:700, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:701; и (ii) VL,

содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:184, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:186; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:187, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:188, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:189. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:190, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:191, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:192; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:193, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:194, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:195. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:200, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:201. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:202, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:203, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:204; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:205, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:206, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO:214, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:215, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:216; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:702, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:703; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:220, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:221, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:222; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:223, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:224, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:225. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:226, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:227, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:228; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:229, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:230, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:231. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:232, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:233, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:234; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:235, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:236, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:237. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:238, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:239, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:240; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:241, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:242, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:243. В некоторых вариантах

осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:244, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:245, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:246; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:247, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:248, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:249. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:251, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:252; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:704, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:705; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:256, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:257, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:258; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:259, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:260, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:261. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:262, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:263, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:264; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:265, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:266, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:267. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:268, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:269, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:271,

VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:273. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:274, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:275, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:276; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:277, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:278, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:279. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:280, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:281, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:282; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:283, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:284, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:285. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:287, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:288; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:706, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:707; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:292, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:293, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:294; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:295, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:296, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:297. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:298, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:299, и VH

CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:300; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:301, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:302, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:303. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:304, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:305, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:306; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:307, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:308, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:309. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:310, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:311, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:312; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:313, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:314, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:315. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:316, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:317, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:318; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:319, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:320, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:321. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:323, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:324; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:708, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:709; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i)

VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:328, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:329, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:330; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:331, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:332, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:333. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:334, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:335, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:336; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:337, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:338, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:339. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:340, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:341, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:342; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:343, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:344, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:345. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:346, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:347, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:348; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:349, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:350, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:351. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:352, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:353, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:354; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:355, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:356, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:357. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:359, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:360; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и VL CDR3,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:710, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:364, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:366; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:367, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:368, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:370, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:371, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:372; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:373, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:374, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:375. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:376, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:377, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:378; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:379, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:380, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:381. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:382, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:383, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:384; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:385, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:386, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:387. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:388, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:389, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:390; и (ii) VL,

содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:391, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:392, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:393. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:395, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:396; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:712, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:713; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:400, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:401, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:402; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:403, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:404, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:405. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:406, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:407, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:408; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:409, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:410, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:411. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:412, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:413, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:414; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:415, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:416, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:417. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO:418, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:419, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:420; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:421, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:422, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:423. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:424, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:425, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:426; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:427, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:428, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:429. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:431, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:432; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:714, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:715; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:436, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:437, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:438; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:439, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:440, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:441. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:442, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:443, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:444; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:445, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:446, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:447. В некоторых вариантах

осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:448, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:449, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:450; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:451, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:452, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:453. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:454, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:455, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:456; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:457, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:458, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:459. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:460, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:461, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:462; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:463, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:464, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:465. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:467, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:468; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:716, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:717; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:472, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:473, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:474; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:475,

VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:476, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:477. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:478, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:479, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:480; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:481, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:482, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:483. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:484, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:485, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:486; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:487, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:488, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:489. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:490, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:491, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:492; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:493, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:494, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:495. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:496, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:497, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:498; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:499, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:500, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:501. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:503, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:504; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:718, и VH

CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:719; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:508, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:509, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:510; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:511, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:512, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:513. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:514, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:515, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:516; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:517, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:518, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:519. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:520, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:521, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:522; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:523, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:524, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:525. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:526, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:527, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:528; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:529, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:530, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:531. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:532, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:533, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:534; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:535, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:536, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:537. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i)

VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:539, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:540; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:720, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:721; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:544, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:545, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:546; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:547, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:548, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:549. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:550, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:551, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:552; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:553, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:554, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:555. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:556, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:557, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:558; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:559, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:560, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:561. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:562, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:563, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:564; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:565, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:566, и VL CDR3, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:567. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:568, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:569, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:570; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:571, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:572, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:573. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:575, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:576; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:578, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:579. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:722, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:723; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:578, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:579. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:580, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:581, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:582; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:583, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:584, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:585. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:586, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:587, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:588; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:589, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:590, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:591.

[00286] В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации по Kabat. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации по Chothia.

В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют типовой системе нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют контактной системе нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации AbM.

[00287] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:66. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:68. В другом аспекте в данном документе

предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:96. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:105. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:114. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:124. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации по Kabat. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации по Chothia. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют типовой системе нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют контактной системе нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации AbM.

[00288] В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где

первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:66. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:68. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3,

соответственно, из SEQ ID NO:96. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:105. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:114. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:124. В другом аспекте в данном документе предложено биспецифическое антитело, имеющее первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, где первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:134. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит второй связывающий домен, который связывается с опухолеассоциированным антигеном. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит второй связывающий домен, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации по Kabat. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации по Chothia. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют типовой системе нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2

и VL CDR3 соответствуют контактной системе нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 соответствуют системе нумерации AbM.

[00289] В соответствии с конкретным аспектом в данном документе предложены выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) первую тяжелую цепь (HC1); (b) вторую тяжелую цепь (HC2); (c) первую легкую цепь (LC1); и (d) вторую легкую цепь (LC2). HC1 может быть связана с LC1, а HC2 может быть связана с LC2. HC1 может содержать определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 может содержать определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно. HC1 и LC1 образуют сайт связывания для первого антигена, а HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. Сайт связывания для первого антигена может, например, связываться с TRGV9 на γδ Т-клетке. Сайт связывания для второго антигена может, например, связываться с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки. Связывание биспецифического антитела к TRGV9 с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки и связывание опухолеассоциированного антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, может, например, приводить к уничтожению раковой клетки.

[00290] В соответствии с другим конкретным аспектом в данном документе предложены выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2. HC1 может быть связана с LC1, а HC2 может быть связана с LC2. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:161 и SEQ ID NO:162, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:164 и SEQ ID NO:165, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:167 и SEQ ID NO:168, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:170 и SEQ ID NO:171, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:173 и SEQ ID NO:174, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:176 и SEQ ID NO:177, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:179 и SEQ ID NO:180, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:182 и SEQ ID NO:183, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:700 и SEQ ID NO:701, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:182 и SEQ ID NO:183, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:185 и SEQ ID NO:186, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:188 и SEQ ID NO:189, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:191 и SEQ ID NO:192, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:194 и SEQ ID NO:195, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:197 и SEQ ID NO:198, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:200 и SEQ ID NO:201, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:203 и SEQ ID NO:204, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:206 и SEQ ID NO:207, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209 и SEQ ID NO:210, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212 и SEQ ID NO:213, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215 и SEQ ID NO:216, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218 и SEQ ID NO:219, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:702 и SEQ ID NO:703, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218 и SEQ ID NO:219, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221 и SEQ ID NO:222, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:224 и SEQ ID NO:225, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227 и SEQ ID NO:228, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230 и SEQ ID NO:231, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233 и SEQ ID NO:234, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236 и SEQ ID NO:237, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239 и SEQ ID NO:240, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:245 и SEQ ID NO:246, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:248 и SEQ ID NO:249, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:251 и SEQ ID NO:252, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:254 и SEQ ID NO:255, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:704 и SEQ ID NO:705, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:254 и SEQ ID NO:255, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:256, SEQ ID NO:257 и SEQ ID NO:258, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:260 и SEQ ID NO:261, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:263 и SEQ ID NO:264, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:266 и SEQ ID NO:267, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:269 и SEQ ID NO:270, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:272 и SEQ ID NO:273, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:275 и SEQ ID NO:276, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:278 и SEQ ID NO:279, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:280, SEQ ID NO:281 и SEQ ID NO:282, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:284 и SEQ ID NO:285, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:287 и SEQ ID NO:288, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290 и SEQ ID NO:291, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:706 и SEQ ID NO:707, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290 и SEQ ID NO:291, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:293 и SEQ ID NO:294, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296 и SEQ ID NO:297, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:299 и SEQ ID NO:300, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:303, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:305 и SEQ ID NO:306, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:308 и SEQ ID NO:309, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:311 и SEQ ID NO:312, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:314 и SEQ ID NO:315, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:317 и SEQ ID NO:318, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319, SEQ ID NO:320 и SEQ ID NO:321, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:323 и SEQ ID NO:324, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 и SEQ ID NO:327, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:708 и SEQ ID NO:709, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 и SEQ ID NO:327, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:329 и SEQ ID NO:330, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:332 и SEQ ID NO:333, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:334, SEQ ID NO:335 и SEQ ID NO:336, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:338 и SEQ ID NO:339, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340, SEQ ID NO:341 и SEQ ID NO:342, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343, SEQ ID NO:344 и SEQ ID NO:345, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346, SEQ ID NO:347 и SEQ ID NO:348, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349, SEQ ID NO:350 и SEQ ID NO:351, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352, SEQ ID NO:353 и SEQ ID NO:354, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355, SEQ ID NO:356 и SEQ ID NO:357, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:359 и SEQ ID NO:360, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 и SEQ ID NO:363, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:710 и SEQ ID NO:711, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 и SEQ ID NO:363, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:364, SEQ ID NO:365 и SEQ ID NO:366, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:368 и SEQ ID NO:369, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370, SEQ ID NO:371 и SEQ ID NO:372, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 и SEQ ID NO:375, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:376, SEQ ID NO:377 и SEQ ID NO:378, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:379, SEQ ID NO:380 и SEQ ID NO:381, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:382, SEQ ID NO:383 и SEQ ID NO:384, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:385, SEQ ID NO:386 и SEQ ID NO:387, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:388, SEQ ID NO:389 и SEQ ID NO:390, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:391, SEQ ID NO:392 и SEQ ID NO:393, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394, SEQ ID NO:395 и SEQ ID NO:396, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:398 и SEQ ID NO:399, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394, SEQ ID NO:712 и SEQ ID NO:713, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:398 и SEQ ID NO:399, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:400, SEQ ID NO:401 и SEQ ID NO:402, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:403, SEQ ID NO:404 и SEQ ID NO:405, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:406, SEQ ID NO:407 и SEQ ID NO:408, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:410 и SEQ ID NO:411, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:412, SEQ ID NO:413 и SEQ ID NO:414, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:415, SEQ ID NO:416 и SEQ ID NO:417, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:418, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:420, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:421, SEQ ID NO:422 и SEQ ID NO:423, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:424, SEQ ID NO:425 и SEQ ID NO:426, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:427, SEQ ID NO:428 и SEQ ID NO:429, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:430, SEQ ID NO:431 и SEQ ID NO:432, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:433, SEQ ID NO:434 и SEQ ID NO:435, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:430, SEQ ID NO:714 и SEQ ID NO:715, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:433, SEQ ID NO:434 и SEQ ID NO:435, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:436, SEQ ID NO:437 и SEQ ID NO:438, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:440 и SEQ ID NO:441, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:442, SEQ ID NO:443 и SEQ ID NO:444, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:445, SEQ ID NO:446 и SEQ ID NO:447, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:450, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452 и SEQ ID NO:453, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455 и SEQ ID NO:456, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458 и SEQ ID NO:459, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461 и SEQ ID NO:462, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464 и SEQ ID NO:465, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467 и SEQ ID NO:468, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470 и SEQ ID NO:471, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:716 и SEQ ID NO:717, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470 и SEQ ID NO:471, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473 и SEQ ID NO:474, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476 и SEQ ID NO:477, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:480, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482 и SEQ ID NO:483, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:484, SEQ ID NO:485 и SEQ ID NO:486, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:487, SEQ ID NO:488 и SEQ ID NO:489, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:490, SEQ ID NO:491 и SEQ ID NO:492, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:493, SEQ ID NO:494 и SEQ ID NO:495, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:496, SEQ ID NO:497 и SEQ ID NO:498, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:500 и SEQ ID NO:501, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:502, SEQ ID NO:503 и SEQ ID NO:504, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506 и SEQ ID NO:507, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:502, SEQ ID NO:718 и SEQ ID NO:719, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506 и SEQ ID NO:507, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:508, SEQ ID NO:509 и SEQ ID NO:510, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:511, SEQ ID NO:512 и SEQ ID NO:513, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:514, SEQ ID NO:515 и SEQ ID NO:516, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:517, SEQ ID NO:518 и SEQ ID NO:519, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:520, SEQ ID NO:521 и SEQ ID NO:522, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 и SEQ ID NO:525, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:526, SEQ ID NO:527 и SEQ ID NO:528, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:529, SEQ ID NO:530 и SEQ ID NO:531, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532, SEQ ID NO:533 и SEQ ID NO:534, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:535, SEQ ID NO:536 и SEQ ID NO:537, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:539 и SEQ ID NO:540, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:541, SEQ ID NO:542 и SEQ ID NO:543, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532, SEQ ID NO:533 и SEQ ID NO:534, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:535, SEQ ID NO:536 и SEQ ID NO:537, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:720 и SEQ ID NO:721, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:541, SEQ ID NO:542 и SEQ ID NO:543, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544, SEQ ID NO:545 и SEQ ID NO:546, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:547, SEQ ID NO:548 и SEQ ID NO:549, соответственно. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550, SEQ ID NO:551 и SEQ ID NO:552, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:553, SEQ ID NO:554 и SEQ ID NO:555, соответственно. В конкретных вариантах осуществления HC1 и LC1 образуют сайт связывания для первого антигена, а HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена. В некоторых вариантах осуществления HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2. В некоторых вариантах осуществления HC1 и LC1 образуют сайт связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. Сайт связывания для первого антигена может, например, связываться с TRGV9 на γδ Т-клетке. Сайт связывания для второго антигена может, например, связываться с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD123. Связывание биспецифического антитела к TRGV9 с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки и связывание опухолеассоциированного антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, может, например, приводить к уничтожению раковой клетки.

[00291] В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах

осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[00292] Также в данном документе предложены биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и LC2. В некоторых вариантах осуществления HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2. HC1 может, например, содержать HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 может, например, содержать LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. HC2 может, например, содержать HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 может, например, содержать LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В определенных вариантах осуществления CD123 находится на поверхности раковой клетки (например, клетки лейкоза).

[00293] Также в данном документе предложены биспецифические антитела к TRGV9/CD123 или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и LC2. В некоторых вариантах осуществления HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:161 и SEQ ID NO:162, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:164 и SEQ ID NO:165, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:167 и SEQ ID NO:168, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:170 и SEQ ID NO:171, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:173 и SEQ ID NO:174, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:176 и SEQ ID NO:177, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:179 и SEQ ID NO:180, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:182 и SEQ ID NO:183, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:700 и SEQ ID NO:701, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:182 и SEQ ID NO:183,

соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:185 и SEQ ID NO:186, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:188 и SEQ ID NO:189, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:191 и SEQ ID NO:192, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:194 и SEQ ID NO:195, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:197 и SEQ ID NO:198, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:200 и SEQ ID NO:201, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:203 и SEQ ID NO:204, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:206 и SEQ ID NO:207, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209 и SEQ ID NO:210, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212 и SEQ ID NO:213, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215 и SEQ ID NO:216, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218 и SEQ ID NO:219, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:702 и SEQ ID NO:703, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218 и SEQ ID NO:219, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221 и SEQ ID NO:222, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:224 и SEQ ID NO:225, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227 и SEQ ID NO:228, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230 и SEQ ID NO:231, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233 и SEQ ID NO:234, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236 и SEQ ID NO:237, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239 и SEQ ID NO:240, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:245 и SEQ ID NO:246, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:248 и SEQ ID NO:249, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:251 и SEQ ID NO:252, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:254 и SEQ ID NO:255, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:704 и SEQ ID NO:705, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:254 и SEQ ID NO:255, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:256, SEQ ID NO:257 и SEQ ID NO:258, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:260 и SEQ ID NO:261,

соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:263 и SEQ ID NO:264, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:266 и SEQ ID NO:267, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:269 и SEQ ID NO:270, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:272 и SEQ ID NO:273, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:275 и SEQ ID NO:276, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:278 и SEQ ID NO:279, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:280, SEQ ID NO:281 и SEQ ID NO:282, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:284 и SEQ ID NO:285, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:287 и SEQ ID NO:288, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290 и SEQ ID NO:291, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:706 и SEQ ID NO:707, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290 и SEQ ID NO:291, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:293 и SEQ ID NO:294, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296 и SEQ ID NO:297, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:299 и SEQ ID NO:300, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:303, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:305 и SEQ ID NO:306, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:308 и SEQ ID NO:309, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:311 и SEQ ID NO:312, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:314 и SEQ ID NO:315, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:317 и SEQ ID NO:318, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319, SEQ ID NO:320 и SEQ ID NO:321, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:323 и SEQ ID NO:324, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 и SEQ ID NO:327, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:708 и SEQ ID NO:709, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 и SEQ ID NO:327, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:329 и SEQ ID NO:330, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:332 и SEQ ID NO:333, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:334, SEQ ID NO:335 и SEQ ID NO:336, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:338 и SEQ ID NO:339,

соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340, SEQ ID NO:341 и SEQ ID NO:342, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343, SEQ ID NO:344 и SEQ ID NO:345, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346, SEQ ID NO:347 и SEQ ID NO:348, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349, SEQ ID NO:350 и SEQ ID NO:351, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352, SEQ ID NO:353 и SEQ ID NO:354, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355, SEQ ID NO:356 и SEQ ID NO:357, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:359 и SEQ ID NO:360, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 и SEQ ID NO:363, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:710 и SEQ ID NO:711, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 и SEQ ID NO:363, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:364, SEQ ID NO:365 и SEQ ID NO:366, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:368 и SEQ ID NO:369, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370, SEQ ID NO:371 и SEQ ID NO:372, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 и SEQ ID NO:375, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:376, SEQ ID NO:377 и SEQ ID NO:378, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:379, SEQ ID NO:380 и SEQ ID NO:381, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:382, SEQ ID NO:383 и SEQ ID NO:384, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:385, SEQ ID NO:386 и SEQ ID NO:387, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:388, SEQ ID NO:389 и SEQ ID NO:390, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:391, SEQ ID NO:392 и SEQ ID NO:393, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394, SEQ ID NO:395 и SEQ ID NO:396, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:398 и SEQ ID NO:399, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394, SEQ ID NO:712 и SEQ ID NO:713, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:398 и SEQ ID NO:399, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:400, SEQ ID NO:401 и SEQ ID NO:402, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:403, SEQ ID NO:404 и SEQ ID NO:405, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:406, SEQ ID NO:407 и SEQ ID NO:408, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:410 и SEQ ID NO:411, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:412, SEQ ID NO:413 и SEQ ID NO:414, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:415, SEQ ID NO:416 и SEQ ID NO:417,

соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:418, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:420, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:421, SEQ ID NO:422 и SEQ ID NO:423, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:424, SEQ ID NO:425 и SEQ ID NO:426, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:427, SEQ ID NO:428 и SEQ ID NO:429, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:430, SEQ ID NO:431 и SEQ ID NO:432, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:433, SEQ ID NO:434 и SEQ ID NO:435, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:430, SEQ ID NO:714 и SEQ ID NO:715, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:433, SEQ ID NO:434 и SEQ ID NO:435, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:436, SEQ ID NO:437 и SEQ ID NO:438, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:440 и SEQ ID NO:441, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:442, SEQ ID NO:443 и SEQ ID NO:444, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:445, SEQ ID NO:446 и SEQ ID NO:447, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:450, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452 и SEQ ID NO:453, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455 и SEQ ID NO:456, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458 и SEQ ID NO:459, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461 и SEQ ID NO:462, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464 и SEQ ID NO:465, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467 и SEQ ID NO:468, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470 и SEQ ID NO:471, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:716 и SEQ ID NO:717, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470 и SEQ ID NO:471, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473 и SEQ ID NO:474, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476 и SEQ ID NO:477, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:480, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482 и SEQ ID NO:483, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:484, SEQ ID NO:485 и SEQ ID NO:486, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:487, SEQ ID NO:488 и SEQ ID NO:489, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:490, SEQ ID NO:491 и SEQ ID NO:492, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:493, SEQ ID NO:494 и SEQ ID NO:495,

соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:496, SEQ ID NO:497 и SEQ ID NO:498, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:500 и SEQ ID NO:501, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:502, SEQ ID NO:503 и SEQ ID NO:504, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506 и SEQ ID NO:507, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:502, SEQ ID NO:718 и SEQ ID NO:719, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506 и SEQ ID NO:507, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:508, SEQ ID NO:509 и SEQ ID NO:510, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:511, SEQ ID NO:512 и SEQ ID NO:513, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:514, SEQ ID NO:515 и SEQ ID NO:516, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:517, SEQ ID NO:518 и SEQ ID NO:519, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:520, SEQ ID NO:521 и SEQ ID NO:522, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 и SEQ ID NO:525, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:526, SEQ ID NO:527 и SEQ ID NO:528, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:529, SEQ ID NO:530 и SEQ ID NO:531, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:532, SEQ ID NO:533 и SEQ ID NO:534, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:535, SEQ ID NO:536 и SEQ ID NO:537, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:539 и SEQ ID NO:540, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:541, SEQ ID NO:542 и SEQ ID NO:543, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:720 и SEQ ID NO:721, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:541, SEQ ID NO:542 и SEQ ID NO:543, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544, SEQ ID NO:545 и SEQ ID NO:546, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:547, SEQ ID NO:548 и SEQ ID NO:549, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550, SEQ ID NO:551 и SEQ ID NO:552, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:553, SEQ ID NO:554 и SEQ ID NO:555, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает TRGV9. HC2 может, например, содержать HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 может, например, содержать LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:556, SEQ ID NO:557 и SEQ ID NO:558, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:559, SEQ ID NO:560 и SEQ ID NO:561, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:562, SEQ ID NO:563 и SEQ ID NO:564, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:565, SEQ ID NO:566 и SEQ ID NO:567, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена,

который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:568, SEQ ID NO:569 и SEQ ID NO:570, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:571, SEQ ID NO:572 и SEQ ID NO:573, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:575 и SEQ ID NO:576, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:578 и SEQ ID NO:579, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:722 и SEQ ID NO:723, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:578 и SEQ ID NO:579, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:580, SEQ ID NO:581 и SEQ ID NO:582, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:583, SEQ ID NO:584 и SEQ ID NO:585, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:586, SEQ ID NO:587 и SEQ ID NO:588; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:589, SEQ ID NO:590 и SEQ ID NO:591, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2

содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134, HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В определенных вариантах осуществления CD123 находится на поверхности раковой клетки (например, клетки лейкоза).

[00294] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является

многовалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

[00295] В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело представляет собой диатело, кросстело или биспецифическое антитело, полученное посредством контролируемого обмена Fab-плечами, как антитела, описанные в данном документе.

[00296] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела включают IgG-подобные молекулы с комплементарными доменами CH3 для стимуляции гетеродимеризации; рекомбинантные IgG-подобные молекулы с двойным нацеливанием, где каждая из двух сторон молекулы содержит Fab-фрагмент или часть Fab-фрагмента по меньшей мере двух разных антител; слитые молекулы IgG, в которых полноразмерные антитела IgG слиты с дополнительным Fab-фрагментом или частями Fab-фрагмента; слитые молекулы Fc, в которых одноцепочечные молекулы Fv или стабилизированные диатела слиты с константными доменами тяжелой цепи, областями Fc или их частями; слитые молекулы Fab, в которых разные Fab-фрагменты слиты друг с другом; антитела из тяжелых цепей на основе ScFv и диател (например, доменные антитела, нанотела). В некоторых вариантах осуществления разные одноцепочечные молекулы Fv, или разные диатела, или разные антитела из тяжелых цепей (например, доменные антитела, нанотела) слиты друг с другом, или с другим белком, или с молекулой-носителем.

[00297] В некоторых вариантах осуществления IgG-подобные молекулы с комплементарными доменами CH3 включают в себя молекулы Triomab/Quadroma (Trion Pharma/Fresenius Biotechthe), «выступы во впадины» (Genentech), CrossMAb (Roche) и электростатически-спариваемые (Amgen), LUZ-Y (Genentech), сконструированное посредством обмена цепей доменное антитело (SEEDbody) (EMD Serono), Biclonic (Merus) и DuoBody (Genmab A/S).

[00298] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные IgG-подобные молекулы двойного нацеливания включают в себя молекулы (DT)-Ig двойного нацеливания (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech), поперечносшитые Mab (Karmanos Cancer Center), mAb2 (F-Star) и CovX-body (CovX/Pfizer).

[00299] В некоторых вариантах осуществления слитые молекулы IgG включают в себя молекулы (DVD)-Ig с двойным вариабельным доменом (DVD) (Abbott), IgG-подобную биспецифическую молекулу (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche).

[00300] В некоторых вариантах осуществления слитые Fc-молекулы могут включать в себя слияния ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics) и Dual(ScFv) $_{2\text{-Fab}}$ (National Research Center for Antibody Medicine, Китай).

[00301] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела со слитыми Fab включают в себя F(ab)2 (Medarex/AMGEN), «двойного действия» или Bis-Fab

(Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech). Антитела на основе ScFv, диател и доменные антитела включают в себя, без ограничений, биспецифический Т-клеточный активатор (BiTE) (Micromet), тандемное диателo (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диателo (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack), COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь.

[00302] Полноразмерные биспецифические антитела, предложенные в данном документе, можно получать, например, посредством обмена Fab-плечами (или обмена полумолекулами) между двумя моноспецифическими двухвалентными антителами, посредством введения в контактной поверхности CH3 тяжелой цепи в каждой полумолекуле замен, способствующих образованию гетеродимера из двух полумолекул антител, имеющих разную специфичность, или *in vitro* в бесклеточной среде, или с использованием совместной экспрессии. Реакция обмена Fab-плечами является результатом реакции дисульфидной изомеризации и диссоциации-ассоциации CH3-доменов. Восстанавливаются дисульфидные связи тяжелых цепей в шарнирных участках исходных моноспецифических антител. Полученные свободные цистеины одного из исходных моноспецифических антител образуют дисульфидную связь тяжелых цепей с цистеиновыми остатками второй исходной молекулы моноспецифического антитела, и одновременно CH3-домены исходных антител высвобождаются и происходит переформирование путем диссоциации-ассоциации. CH3-домены Fab-плеч можно конструировать с возможностью обеспечения гетеродимеризации, а не гомодимеризации. Полученный продукт представляет собой биспецифическое антитело, имеющее два Fab-плеча или две полумолекулы, каждая из которых связывает отличный эпитоп, т. е. эпитоп на TRGV9 и эпитоп на опухолевом антигене.

[00303] Термин «гомодимеризация» в данном документе обозначает взаимодействие двух тяжелых цепей, имеющих идентичные аминокислотные последовательности CH3. Термин «гомодимер» в данном документе обозначает антитело, имеющее две тяжелые цепи с идентичными аминокислотными последовательностями CH3.

[00304] Термин «гетеродимеризация» в данном документе обозначает взаимодействие двух тяжелых цепей, имеющих неидентичные аминокислотные последовательности CH3. Термин «гетеродимер» в данном документе обозначает антитело, имеющее две тяжелые цепи с неидентичными аминокислотными последовательностями CH3.

[00305] Для создания полноразмерных биспецифических антител можно использовать стратегию «выступ-во-впадину» (см., например, публикацию PCT № WO2006/028936). Вкратце выбранные аминокислоты, образующие интерфейс между доменами CH3 в человеческом IgG, можно подвергать мутации в положениях, влияющих

на взаимодействия доменов CH3 и тем самым способствовать образованию гетеродимера. Аминокислоту с короткой боковой цепью (впадина) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается с первым антигеном, а аминокислоту с длинной боковой цепью (выступ) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается со вторым антигеном. После совместной экспрессии двух антител в результате предпочтительного взаимодействия тяжелой цепи с «впадиной» и тяжелой цепи с «выступом» образуется гетеродимер. Примерами пар замен в CH3, образующих выступ и впадину, являются (указано как модифицированное положение в первом домене CH3 первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): T366Y/F405A, T366W/ F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V.

[00306] Можно использовать другие стратегии, такие как стимулирование гетеродимеризации тяжелых цепей с использованием электростатических взаимодействий путем введения замен положительно заряженных остатков на одной поверхности CH3 и отрицательно заряженных остатков на другой поверхности CH3, как описано в патентной публикации США № US2010/0015133; патентной публикации США № US2009/0182127; патентной публикации США № US2010/028637; или патентной публикации США № US2011/0123532. В других стратегиях гетеродимеризацию можно стимулировать путем следующих замен (указано модифицированное положение в первом домене CH3 первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): L351Y_F405AY407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V K409F Y407A/T366A_K409F или T350V_L351Y_F405A Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, как описано в патентной публикации США № US2012/0149876 или патентной публикации США № US2013/0195849.

[00307] В дополнение к вышеописанным способам предложенные в данном документе биспецифические антитела можно создавать *in vitro* в бесклеточной среде посредством введения асимметричных мутаций в областях CH3 двух моноспецифических гомодимерных антител и образования биспецифического гетеродимерного антитела из двух родительских моноспецифических гомодимерных антител в восстановительных условиях, чтобы сделать возможной изомеризацию дисульфидной связи, в соответствии со способами, описанными в патентной публикации PCT № WO2011/131746. В этих способах первое моноспецифическое двухвалентное антитело (например, антитело к CD33) и второе моноспецифическое двухвалентное антитело (например, антитело к CD3) конструируют так, чтобы они имели определенные замены в домене CH3, способствующие стабильности гетеродимера; антитела инкубируют вместе в восстановительных условиях, достаточных для обеспечения подверженности цистеинов в шарнирной области изомеризации дисульфидной связи; получая таким образом биспецифическое антитело в результате обмена плечами Fab. При необходимости условия инкубации можно вернуть к невосстановительным условиям. Примерами восстанавливающих агентов, которые можно

использовать, являются 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиоэритрит (DTE), глутатион, трис(2-карбоксиэтил)фосфин (TCEP), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол или восстанавливающий агент выбирают из группы, состоящей из: 2-меркаптоэтиламина, дитиотреитола и трис(2-карбоксиэтил)фосфина. Например, можно использовать инкубацию в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20 °C в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-MEA или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при pH 5-8, например при pH=7,0 или при pH=7,4.

[00308] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой мультиспецифическое антитело. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9, предложенного в данном документе.

[00309] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает одноцепочечное антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает однодоменное антитело. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает нанотело. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает VHH-антитело. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не включает антитело ламы.

[00310] Также в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антитело к TRGV9 и антитело к CD123. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9 и антитело к CD123. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антитело к TRGV9 и антигенсвязывающий фрагмент антитела к CD123. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9 и антигенсвязывающий фрагмент антитела к CD123.

[00311] В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:730, 731 и 732, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:733, 734 и 735, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:736, 737 и 738, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3,

имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:739, 740 и 741, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:742, 743 и 744, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:745, 746 и 747, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:748, 749 и 750, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:751. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:752. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:753. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:754. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:755. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:756. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:757.

[00312] В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность:

i. SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно;

ii. SEQ ID NO:1, 2, 31, 4, 5 и 6, соответственно;

iii. SEQ ID NO:1, 2, 32, 4, 5 и 6, соответственно; или

iv. SEQ ID NO:1, 2, 33, 4, 5 и 6, соответственно;

а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно.

[00313] В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит

HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:1, 2, 31, 4, 5 и 6, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:1, 2, 32, 4, 5 и 6, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:1, 2, 33, 4, 5 и 6, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:1, 76, 3, 77, 5 и 6, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:60, 61, 62, 63, 64 и 6, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:89, 90, 91, 92, 93 и 94, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:98, 99, 100, 101, 102 и 103, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12,

13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:107, 108, 109, 110, 111 и 112, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:117, 118, 119, 120, 121 и 122, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:127, 128, 129, 130, 131 и 132, соответственно; а антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно.

[00314] В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:160, 161, 162, 163, 164 и 165, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:166, 167, 168, 169, 170 и 171, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:172, 173, 174, 175, 176 и 177, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:178, 179, 180, 181, 182 и 183, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:178, 700, 701, 181, 182 и 183, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:184, 185, 186, 187, 188 и 189, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:190, 191, 192, 193, 194 и 195, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и

LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:196, 197, 198, 199, 200 и 201, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:202, 203, 204, 205, 206 и 207, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:208, 209, 210, 211, 212 и 213, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:214, 215, 216, 217, 218 и 219, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:214, 702, 703, 217, 218 и 219, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:220, 221, 222, 223, 224 и 225, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:226, 227, 228, 229, 230 и 231, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:232, 233, 234, 235, 236 и 237, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:238, 239, 240, 241, 242 и 243, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:244, 245, 246, 247, 248 и 249, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:250, 251, 252, 253, 254 и 255, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:250, 704, 705, 253, 254 и 255, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:256, 257, 258, 259, 260 и 261, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:262, 263, 264, 265, 266

и 267, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:268, 269, 270, 271, 272 и 273, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:274, 275, 276, 277, 278 и 279, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:280, 281, 282, 283, 284 и 285, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:286, 287, 288, 289, 290 и 291, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:286, 706, 707, 289, 290 и 291, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:292, 293, 294, 295, 296 и 297, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:298, 299, 300, 301, 302 и 303, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:304, 305, 306, 307, 308 и 309, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:310, 311, 312, 313, 314 и 315, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:316, 317, 318, 319, 320 и 321, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:322, 323, 324, 325, 326 и 327, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:322, 708, 709, 325, 326 и 327, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:328, 329, 330, 331, 332 и 333, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или

его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:334, 335, 336, 337, 338 и 339, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:340, 341, 342, 343, 344 и 345, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:346, 347, 348, 349, 350 и 351, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:352, 353, 354, 355, 356 и 357, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:358, 359, 360, 361, 362 и 363, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:358, 710, 711, 361, 362 и 363, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:364, 365, 366, 367, 368 и 369, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:370, 371, 372, 373, 374 и 375, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:376, 377, 378, 379, 380 и 381, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:382, 383, 384, 385, 386 и 387, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:388, 389, 390, 391, 392 и 393, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:394, 395, 396, 397, 398 и 399, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:394, 712, 713, 397, 398 и 399, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и

LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:400, 401, 402, 403, 404 и 405, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:406, 407, 408, 409, 410 и 411, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:412, 413, 414, 415, 416 и 417, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:418, 419, 420, 421, 422 и 423, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:424, 425, 426, 427, 428 и 429, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:430, 431, 432, 433, 434 и 435, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:430, 714, 715, 433, 434 и 435, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:436, 437, 438, 439, 440 и 441, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:442, 443, 444, 445, 446 и 447, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:448, 449, 450, 451, 452 и 453, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:454, 455, 456, 457, 458 и 459, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:460, 461, 462, 463, 464 и 465, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:466, 467, 468, 469, 470 и 471, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:466, 716, 717, 469, 470

и 471, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:472, 473, 474, 475, 476 и 477, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:478, 479, 480, 481, 482 и 483, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:484, 485, 486, 487, 488 и 489, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:490, 491, 492, 493, 494 и 495, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:496, 497, 498, 499, 500 и 501, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:502, 503, 504, 505, 506 и 507, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:502, 718, 719, 505, 506 и 507, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:508, 509, 510, 511, 512 и 513, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:514, 515, 516, 517, 518 и 519, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:520, 521, 522, 523, 524 и 525, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:526, 527, 528, 529, 530 и 531, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:532, 533, 534, 535, 536 и 537, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:538, 539, 540, 541, 542 и 543, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или

его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:538, 720, 721, 541, 542 и 543, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:544, 545, 546, 547, 548 и 549, соответственно. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:550, 551, 552, 553, 554 и 555, соответственно.

[00315] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:9, 10, 11, 12, 13 и 14, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:556, 557, 558, 559, 560 и 561, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:562, 563, 564, 565, 566 и 567, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:568, 569, 570, 571, 572 и 573, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:574, 575, 576, 577, 578 и 579, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:574, 722, 723, 577, 578 и 579, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:580, 581, 582, 583, 584 и 585, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, имеющие полипептидную последовательность SEQ ID NO:586, 587, 588, 589, 590 и 591, соответственно.

[00316] В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит любое из антител к CD123, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах

осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD123, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к CD123, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD123, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к CD123, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD123, предложенных в данном документе.

[00317] В соответствии с другим конкретным аспектом в данном документе предложено выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, которое индуцирует антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). Биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может, например, индуцировать АЗКЦ *in vitro*.

[00318] В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковых клеток *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ при оценке *in vitro* при отношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 1:1. В одном таком варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, демонстрирующее EC_{50} менее чем около 160 пМ при оценке *in vitro* со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3, где такие клетки присутствуют в отношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням около 1:1, а биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в концентрации около 30 нг/мл.

[00319] В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности (i) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно, (ii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, (iii) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или (iv) SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:161 и SEQ ID NO:162, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:164 и SEQ ID NO:165, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:167 и SEQ ID NO:168, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:170 и SEQ ID NO:171, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:172, SEQ ID NO:173 и SEQ ID NO:174, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:175, SEQ ID NO:176 и SEQ ID NO:177, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:179 и SEQ ID NO:180, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:182 и SEQ ID NO:183, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:700 и SEQ ID NO:701, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:182 и SEQ ID NO:183, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:185 и SEQ ID NO:186, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:188 и SEQ ID NO:189, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:191 и SEQ ID NO:192, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:194 и SEQ ID NO:195, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:196, SEQ ID NO:197 и SEQ ID NO:198, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:200 и SEQ ID NO:201, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:203 и SEQ ID NO:204, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:206 и SEQ ID NO:207, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:209 и SEQ ID NO:210, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212 и SEQ ID NO:213, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215 и SEQ ID NO:216, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218 и SEQ ID NO:219, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:702 и SEQ ID NO:703, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:218 и SEQ ID NO:219, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221 и SEQ ID NO:222, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:224 и SEQ ID NO:225, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227 и SEQ ID NO:228, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:230 и SEQ ID NO:231, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:233 и SEQ ID NO:234, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236 и SEQ ID NO:237, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239 и SEQ ID NO:240, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242 и SEQ ID NO:243, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:245 и SEQ ID NO:246, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:248 и SEQ ID NO:249, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:251 и SEQ ID NO:252, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:254 и SEQ ID NO:255, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:704 и SEQ ID NO:705, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:253, SEQ ID NO:254 и SEQ ID NO:255, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:256, SEQ ID NO:257 и SEQ ID NO:258, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:260 и SEQ ID NO:261, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:263 и SEQ ID NO:264, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:266 и SEQ ID NO:267, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:269 и SEQ ID NO:270, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:272 и SEQ ID NO:273, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:275 и SEQ ID NO:276, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:277, SEQ ID NO:278 и SEQ ID NO:279, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:280, SEQ ID NO:281 и SEQ ID NO:282, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:284 и SEQ ID NO:285, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:287 и SEQ ID NO:288, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290 и SEQ ID NO:291, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:706 и SEQ ID NO:707, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290 и SEQ ID NO:291, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:293 и SEQ ID NO:294, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296 и SEQ ID NO:297, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:299 и SEQ ID NO:300, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:302 и SEQ ID NO:303, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:305 и SEQ ID NO:306, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:308 и SEQ ID NO:309, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:311 и SEQ ID NO:312, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:314 и SEQ ID NO:315, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:317 и SEQ ID NO:318, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:319, SEQ ID NO:320 и SEQ ID NO:321, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:323 и SEQ ID NO:324, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 и SEQ ID NO:327, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:708 и SEQ ID NO:709, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 и SEQ ID NO:327, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:329 и SEQ ID NO:330, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:332 и SEQ ID NO:333, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:334, SEQ ID NO:335 и SEQ ID NO:336, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:338 и SEQ ID NO:339, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:340, SEQ ID NO:341 и SEQ ID NO:342, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:343, SEQ ID NO:344 и SEQ ID NO:345, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:346, SEQ ID NO:347 и SEQ ID NO:348, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:349, SEQ ID NO:350 и SEQ ID NO:351, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:352, SEQ ID NO:353 и SEQ ID NO:354, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:355, SEQ ID NO:356 и SEQ ID NO:357, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:359 и SEQ ID NO:360, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 и SEQ ID NO:363, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:710 и SEQ ID NO:711, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 и SEQ ID NO:363, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:364, SEQ ID NO:365 и SEQ ID NO:366, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:368 и SEQ ID NO:369, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:370, SEQ ID NO:371 и SEQ ID NO:372, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 и SEQ ID NO:375, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:376, SEQ ID NO:377 и SEQ ID NO:378, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:379, SEQ ID NO:380 и SEQ ID NO:381, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:382, SEQ ID NO:383 и SEQ ID NO:384, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:385, SEQ ID NO:386 и SEQ ID NO:387, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:388, SEQ ID NO:389 и SEQ ID NO:390, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:391, SEQ ID NO:392 и SEQ ID NO:393, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394, SEQ ID NO:395 и SEQ ID NO:396, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:398 и SEQ ID NO:399, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394, SEQ ID NO:712 и SEQ ID NO:713, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:398 и SEQ ID NO:399, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:400, SEQ ID NO:401 и SEQ ID NO:402, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:403, SEQ ID NO:404 и SEQ ID NO:405, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:406, SEQ ID NO:407 и SEQ ID NO:408, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:410 и SEQ ID NO:411, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:412, SEQ ID NO:413 и SEQ ID NO:414, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:415, SEQ ID NO:416 и SEQ ID NO:417, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:418, SEQ ID NO:419 и SEQ ID NO:420, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:421, SEQ ID NO:422 и SEQ ID NO:423, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:424, SEQ ID NO:425 и SEQ ID NO:426, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:427, SEQ ID NO:428 и SEQ ID NO:429, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:430, SEQ ID NO:431 и SEQ ID NO:432, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:433, SEQ ID NO:434 и SEQ ID NO:435, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:430, SEQ ID NO:714 и SEQ ID NO:715, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:433, SEQ ID NO:434 и SEQ ID NO:435, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:436, SEQ ID NO:437 и SEQ ID NO:438, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:439, SEQ ID NO:440 и SEQ ID NO:441, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:442, SEQ ID NO:443 и SEQ ID NO:444, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:445, SEQ ID NO:446 и SEQ ID NO:447, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:448, SEQ ID NO:449 и SEQ ID NO:450, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:452 и SEQ ID NO:453, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:454, SEQ ID NO:455 и SEQ ID NO:456, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:457, SEQ ID NO:458 и SEQ ID NO:459, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:460, SEQ ID NO:461 и SEQ ID NO:462, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:463, SEQ ID NO:464 и SEQ ID NO:465, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:467 и SEQ ID NO:468, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470 и SEQ ID NO:471, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:466, SEQ ID NO:716 и SEQ ID NO:717, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:470 и SEQ ID NO:471, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:472, SEQ ID NO:473 и SEQ ID NO:474, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:476 и SEQ ID NO:477, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:479 и SEQ ID NO:480, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:481, SEQ ID NO:482 и SEQ ID NO:483, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:484, SEQ ID NO:485 и SEQ ID NO:486, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:487, SEQ ID NO:488 и SEQ ID NO:489, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:490, SEQ ID NO:491 и SEQ ID NO:492, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:493, SEQ ID NO:494 и SEQ ID NO:495, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:496, SEQ ID NO:497 и SEQ ID NO:498, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:500 и SEQ ID NO:501, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:502, SEQ ID NO:503 и SEQ ID NO:504, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506 и SEQ ID NO:507, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:502, SEQ ID NO:503 и SEQ ID NO:719, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506 и SEQ ID NO:507, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:508, SEQ ID NO:509 и SEQ ID NO:510, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:511, SEQ ID NO:512 и SEQ ID NO:513, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:514, SEQ ID NO:515 и SEQ ID NO:516, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:517, SEQ ID NO:518 и SEQ ID NO:519, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:520, SEQ ID NO:521 и SEQ ID NO:522, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 и SEQ ID NO:525, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:526, SEQ ID NO:527 и SEQ ID NO:528, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:529, SEQ ID NO:530 и SEQ ID NO:531, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532, SEQ ID NO:533 и SEQ ID NO:534, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:535, SEQ ID NO:536 и SEQ ID NO:537, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:539 и SEQ ID NO:540, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:541, SEQ ID NO:542 и SEQ ID NO:543, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или

его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:720 и SEQ ID NO:721, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:541, SEQ ID NO:542 и SEQ ID NO:543, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:544, SEQ ID NO:545 и SEQ ID NO:546, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:547, SEQ ID NO:548 и SEQ ID NO:549, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В другом варианте осуществления биспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие (a) HC1; (b) HC2; (c) LC1; и (d) LC2, где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:550, SEQ ID NO:551 и SEQ ID NO:552, соответственно, а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:553, SEQ ID NO:554 и SEQ ID NO:555, соответственно, с образованием первого антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123, при этом биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент демонстрирует EC_{50} менее чем около 160 пМ при оценке *in vitro* со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3, где такие клетки присутствуют в отношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням около 1:1, а биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в концентрации около 30 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:556, SEQ ID NO:557 и SEQ ID NO:558, соответственно, и

LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:559, SEQ ID NO:560 и SEQ ID NO:561, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:562, SEQ ID NO:563 и SEQ ID NO:564, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:565, SEQ ID NO:566 и SEQ ID NO:567, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:568, SEQ ID NO:569 и SEQ ID NO:570, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:571, SEQ ID NO:572 и SEQ ID NO:573, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:575 и SEQ ID NO:576, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:578 и SEQ ID NO:579, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:722 и SEQ ID NO:723, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:578 и SEQ ID NO:579, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:580, SEQ ID NO:581 и SEQ ID NO:582, соответственно, и LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:583, SEQ ID NO:584 и SEQ ID NO:585, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В некоторых вариантах осуществления HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:586, SEQ ID NO:587 и SEQ ID NO:588; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:589, SEQ ID NO:590 и SEQ ID NO:591, соответственно, с образованием второго антигенсвязывающего сайта, который специфически связывает CD123. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент демонстрирует EC_{50} менее чем около 160 пМ при оценке *in vitro* со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3, где такие клетки присутствуют в отношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням около 1:1, а биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в концентрации около 30 нг/мл.

[00320] В определенных вариантах осуществления EC_{50} составляет менее чем около

1000 пМ, менее чем около 900 пМ, менее чем около 800 пМ, менее чем около 700 пМ, менее чем около 600 пМ, менее чем около 500 пМ, менее чем около 400 пМ, менее чем около 300 пМ, менее чем около 200 пМ, менее чем около 190 пМ, менее чем около 180 пМ, менее чем около 170 пМ, менее чем около 160 пМ, менее чем около 150 пМ, менее чем около 140 пМ, менее чем около 130 пМ, менее чем около 120 пМ, менее чем около 110 пМ, менее чем около 100 пМ, менее чем около 90 пМ, менее чем около 80 пМ, менее чем около 70 пМ, менее чем около 60 пМ, менее чем около 50 пМ, менее чем около 40 пМ, менее чем около 30 пМ, менее чем около 20 пМ или менее чем около 10 пМ.

[00321] В определенных вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням может составлять, например, 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, 0,06:1, 0,07:1, 0,08:1, 0,09:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 или 10:1.

[00322] В определенных вариантах осуществления концентрация биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента составляет около 0,000005 нг/мл, около 0,00005 нг/мл, около 0,0005, около 0,005 нг/мл, около 0,01 нг/мл, около 0,02 нг/мл, около 0,03 нг/мл, около 0,04 нг/мл, около 0,05 нг/мл, около 0,06 нг/мл, около 0,07 нг/мл, около 0,08 нг/мл, около 0,09 нг/мл, около 0,1 нг/мл, около 0,5 нг/мл, около 1,0 нг/мл, около 10 нг/мл, около 20 нг/мл около, около 30 нг/мл около 40 нг/мл, около 50 нг/мл, около 60 нг/мл, около 70 нг/мл, около 80 нг/мл, около 90 нг/мл, около 100 нг/мл или около 1000 нг/мл.

[00323] В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, иммунные эффекторные свойства биспецифических антител к TRGV9/CD123 можно повысить или заглушить за счет модификаций Fc с помощью методик, известных специалистам в данной области. Например, Fc-эффекторные функции, такие как связывание Clq, комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ), антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (АЗКЦ), антителозависимый клеточноопосредованный фагоцитоз (АЗКФ), понижающая регуляция рецепторов клеточной поверхности (например, B-клеточного рецептора; BCR) и т. п., можно обеспечивать и/или регулировать посредством модификации остатков в Fc, отвечающих за эти виды активности.

[00324] «Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность» или АЗКЦ, представляет собой клеточноопосредованную реакцию, при которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc-рецепторы (FcRc) (например, естественные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы и макрофаги), распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени.

[00325] Способность антител индуцировать АЗКЦ можно повысить путем конструирования их олигосахаридного компонента. IgG1 или IgG3 человека N-гликозилированы в Asn297, где большинство гликанов находятся в хорошо известных биантеннарных формах G0, G0F, G1, G1F, G2 или G2F. Антитела, вырабатываемые несконструированными клетками CHO, как правило, имеют содержание фукозы в гликанах по меньшей мере около 85%. Удаление центральной фукозы из олигосахаридов типа биантеннарного комплекса, присоединенных к Fc-областям, повышает АЗКЦ антител за

счет улучшения связывания FcγRIIIa без изменения связывания с антигеном или активности КЗЦ. Такие антитела можно получать с помощью различных способов, которые, по имеющимся данным, приводят к успешной экспрессии антител с относительно высокой степенью дефукозилирования, несущих Fc-олигосахариды типа биантеннарного комплекса, например, за счет регуляции осмоляльности культуральной среды (Konno *et al.*, Cytotechnology 64:249-65, 2012), применения в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии CHO Lec13 (Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002), применения в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии клеток CHO EB66 (Olivier *et al.*, MAbs; 2(4), 2010; электронное издание до печатного издания; PMID:20562582), применения в качестве линии клеток-хозяев линии клеток гибридомы крыс YB2/0 (Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003), внесение малой интерферирующей РНК, специфической к гену α-1,6-фукозилтрансферазы (FUT8) (Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004), или коэкспрессии β-1,4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III и α-маннозидазы II комплекса Гольджи или сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara *et al.*, J Biol Chem 281:5032-5036, 2006, Ferrara *et al.*, Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006; Xhou *et al.*, Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008).

[00326] В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, АЗКЦ, вызванную биспецифическими антителами к TRGV9/CD123, также можно повысить за счет определенных замен в Fc антитела. Примерами замен являются, например, замены в аминокислотных позициях 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 или 430 (нумерация остатков в соответствии с индексом EU), как описано в патенте США № 6737056.

[00327] В соответствии с другим конкретным аспектом в данном документе предложено выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент является химерным.

[00328] В соответствии с другим конкретным аспектом в данном документе предложено выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент является человеческим или гуманизированным.

[00329] Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен набор, содержащий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе, и упаковка для него.

[00330] Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое

антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен набор, содержащий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе, и упаковка для него.

[00331] В другом общем аспекте предложена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая предложенное в данном документе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой предложенное в данном документе антитело к TRGV9. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В другом общем аспекте предложена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая предложенное в данном документе биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV. Специалистам в данной области будет понятно, что кодирующая последовательность белка может быть изменена (например, путем замены, делеции, вставки и т. п.) без изменения аминокислотной последовательности белка. Соответственно, специалистам в данной области будет понятно, что последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие моноклональные антитела и/или биспецифические антитела, предложенные в данном документе, могут быть изменены без изменения аминокислотных последовательностей белков.

[00332] В другом общем аспекте предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую предложенное в данном документе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой предложенное в данном документе антитело к TRGV. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV. В другом общем аспекте в данном документе предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую предложенное в данном документе биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Можно использовать любой вектор, известный специалистам в данной области техники с учетом данного описания, такой как плазмида, космида, фаговый вектор или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой рекомбинантный экспрессионный вектор, такой как плазмида. Вектор может включать любой элемент для обеспечения стандартной функции экспрессионного вектора, например промотор, элемент для связывания с рибосомой,

терминатор, энхансер, селективный маркер и точку начала репликации. Промотор может представлять собой конститутивный, индуцируемый или репрессируемый промотор. Ряд экспрессионных векторов, способных доставлять нуклеиновые кислоты в клетку, известны в данной области и могут быть использованы в настоящем изобретении для получения в клетке антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Для создания рекомбинантного экспрессионного вектора в соответствии с определенными вариантами осуществления можно использовать традиционные методики клонирования или искусственного генного синтеза. Такие методики хорошо известны специалистам в данной области техники в контексте данного описания.

[00333] В другом общем аспекте предложена клетка-хозяин, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую предложенное в данном документе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой предложенное в данном документе антитело к TRGV. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой предложенное в данном документе биспецифическое антитело к TRGV. В контексте настоящего изобретения для рекомбинантной экспрессии антител или их антигенсвязывающих фрагментов, предложенных в данном документе, можно использовать любую клетку-хозяина, известную специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления клетки-хозяева представляют собой клетки E. coli TG1 или BL21 (для экспрессии, например, scFv или Fab-антитела), клетки CHO-DG44 или CHO-K1, или клетки HEK293 (для экспрессии, например, полноразмерного антитела IgG). В соответствии с конкретными вариантами осуществления рекомбинантный вектор экспрессии трансформируют в клетки-хозяева традиционными способами, такими как химическая трансфекция, тепловой шок или электропорация, где он стабильно интегрируется в геном клетки-хозяина так, что рекомбинантная нуклеиновая кислота эффективно экспрессируется.

[00334] В другом общем аспекте предложен способ получения предложенного в данном документе антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Это способы включают культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, в условиях для получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, и выделение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента из клетки или клеточной культуры (например, из супернатанта). Экспрессированные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно собирать из клеток и очищать в соответствии с общепринятыми методиками, известными в данной области техники и как описано в данном документе.

[00335] В другом общем аспекте предложен способ получения предложенного в данном документе биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Эти способы включают культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, в

условиях для получения биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, и выделение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента из клетки или клеточной культуры (например, из супернатанта). Экспрессированные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно собирать из клеток и очищать в соответствии с общепринятыми методиками, известными в данной области техники и как описано в данном документе.

Фармацевтические композиции

[00336] В другом общем аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая предложенное в данном документе выделенное биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело, которое связывается с TRGV9, предложенное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции. В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, и фармацевтически приемлемый носитель. В предложенных в данном документе фармацевтических композициях предусмотрено применение любых биспецифических антител. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с CD123. При использовании в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает продукт, содержащий предложенное в данном документе антитело вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Предложенные в данном документе антитела и содержащие их композиции также применимы в производстве лекарственного препарата для терапевтических целей, упомянутых в данном документе.

[00337] При использовании в данном документе термин «носитель» относится к любому эксципиенту, разбавителю, наполнителю, соли, буферному раствору, стабилизатору, солюбилизатору, маслу, липиду, везикуле, содержащей липид, микросфере, липосомальной инкапсуляции или другому материалу, хорошо известному в данной области техники, для применения в фармацевтических составах. Следует понимать, что характеристики носителя, эксципиента или разбавителя будут зависеть от способа введения для конкретного применения. При использовании в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному материалу, который не препятствует эффективности или биологической активности предложенной в данном документе композиции. В соответствии с конкретными вариантами осуществления в свете представленного описания в настоящем изобретении можно использовать любой фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для применения в фармацевтической композиции на основе антитела.

[00338] Состав, содержащий фармацевтически активные ингредиенты с

фармацевтически приемлемыми носителями известен в данной области техники, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (например, издание 21 (2005), и любые последующие издания). Не имеющие ограничительного характера примеры дополнительных ингредиентов включают буферные растворы, разбавители, растворители, агенты, регулирующие тоничность, консерванты, стабилизаторы и хелатирующие агенты. При составлении фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, можно использовать один или более фармацевтически приемлемых носителей.

[00339] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкий состав. Одним примером жидкого состава является водный состав, т. е. состав, содержащий воду. Жидкий состав может содержать раствор, суспензию, эмульсию, микроэмульсию, гель и т. п. Водный состав, как правило, содержит по меньшей мере 50% масс./масс. воды, или по меньшей мере 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, или по меньшей мере 95% масс./масс. воды.

[00340] В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно готовить в виде инъекционного препарата, который можно вводить, например, посредством инъекционного устройства (например, шприца или инфузионного насоса). Инъекцию можно, например, проводить подкожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, интравитреально или внутривенно.

[00341] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердый состав, например лиофилизированную или высушенную распылением композицию, которую можно использовать в исходном виде или в которую перед применением врач или пациент добавляет растворители и/или разбавители. Твердые лекарственные формы могут включать таблетки, такие как прессованные таблетки и/или таблетки, покрытые оболочкой и капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы). Фармацевтическая композиция может также быть в форме, например, пакетов саше, драже, порошков, гранул, пастилок или порошков для растворения.

[00342] Лекарственные формы могут представлять собой формы с немедленным высвобождением, где в этом случае они могут содержать водорастворимый или диспергируемый носитель, или они могут быть с отсроченным высвобождением, с замедленным высвобождением или с модифицированным высвобождением, и в этом случае они могут содержать нерастворимые в воде полимеры, которые регулируют скорость растворения лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте или под кожей.

[00343] В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно доставлять интраназально, внутрибрюшинно или сублингвально.

[00344] Значение pH в водном составе может находиться в диапазоне от pH 3 до pH 10. В одном варианте осуществления pH состава равен от около 7,0 до около 9,5. В другом варианте осуществления pH состава равен от около 3,0 до около 7,0.

[00345] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит буфер. Не имеющие ограничительного характера примеры буферных растворов включают: аргинин, аспарагиновую кислоту, бицин, цитрат, двузамещенный гидрофосфат натрия,

фумаровую кислоту, глицин, глицилглицин, гистидин, лизин, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, ацетат натрия, карбонат натрия, дигидрофосфат натрия, фосфат натрия, сукцинат, винную кислоту, трицин и трис(гидроксиметил)-аминометан и их смеси. Буферный раствор может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных буферов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00346] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит консервант. Не имеющие ограничительного характера примеры консервантов включают хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутил-4-гидроксибензоат, хлорбутанол, хлоркрезол, хлоргексидин, хлорфенезин, о-крезол, м-крезол, п-крезол, этил-4-гидроксибензоат, имидомочевину, метил-4-гидроксибензоат, фенол, 2-феноксиэтанол, 2-фенилэтанол, пропил 4-гидроксибензоат, дегидроацетат натрия, тиомерсал и их смеси. Консервант может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных консервантов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00347] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит изотонический агент. Неограничивающие примеры изотонических агентов включают соль (такую как хлорид натрия), аминокислоту (такую как глицин, гистидин, аргинин, лизин, изолейцин, аспарагиновую кислоту, триптофан и треонин), альдит (такой как глицерин, 1,2-пропандиол, пропиленгликоль, 1,3-пропандиол, 1,3-бутандиол), полиэтиленгликоль (например, ПЭГ400) и их смеси. Другой пример изотонического агента включает сахар. Не имеющие ограничительного характера примеры сахаров могут включать моно-, ди- или полисахариды или водорастворимые глюканы, включая, например, фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, трегалозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрин, альфа- и бета-ГПЦД, растворимый крахмал, гидроксиэтилкрахмал и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Другим примером изотонического агента является сахарный спирт. В некоторых вариантах осуществления термин «сахарный спирт» определяется как С(4-8) углеводород, имеющий по меньшей мере одну группу -ОН. Не имеющие ограничительного характера примеры сахарных спиртов включают маннит, сорбит, инозит, галактит, дульцит, ксилит и арабит. Изотонический агент может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных изотонических агентов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00348] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит хелатирующий агент. Не имеющие ограничительного характера примеры хелатирующих агентов включают лимонную кислоту, аспарагиновую кислоту, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и их смеси. Хелатирующий агент может

присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных хелатирующих агентов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00349] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит стабилизатор. Не имеющие ограничительного характера примеры стабилизаторов включают один или более ингибиторов агрегации, один или более ингибиторов окисления, одно или более поверхностно-активных веществ и/или один или более ингибиторов протеазы.

[00350] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления указанный стабилизатор представляет собой карбокси-/гидроксицеллюлозу и ее производные (такие как HPC, HPC-SL, HPC-L и HPMC), циклодекстрины, 2-метилтиоэтанол, полиэтиленгликоль (такой как ПЭГ 3350), поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон, соли (такие как хлорид натрия), серосодержащие соединения, такие как монотиоглицерин) или тиогликолевую кислоту. Стабилизатор может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных стабилизаторов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00351] В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более поверхностно-активных веществ, таких как поверхностно-активное вещество, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество или два разных поверхностно-активных вещества. Термин «поверхностно-активное вещество» относится к любым молекулам или ионам, которые образованы из водорастворимой (гидрофильной) части и жирорастворимой (липофильной) части. Поверхностно-активное вещество может, например, быть выбрано из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, неионных поверхностно-активных веществ и/или цвиттерионных поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активное вещество может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждое из этих конкретных поверхностно-активных веществ, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00352] В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более ингибиторов протеаз, таких как, например, ЭДТА и/или гидрохлорид бензамидина (HCl). Ингибитор протеазы может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных ингибиторов протеаз, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00353] В другом общем аспекте предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей предложенное в данном документе биспецифическое антитело

или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий объединение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

Способы применения изобретения

[00354] В одном общем аспекте предложен способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. В другом аспекте в данном документе предложен способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима В по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

[00355] В другом общем аспекте предложен способ инактивации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. В другом аспекте в данном документе предложен способ инактивации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе.

[00356] В другом общем аспекте предложен способ блокирования активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. В другом аспекте в данном документе предложен способ блокирования активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе.

[00357] В другом общем аспекте предложен способ модуляции активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. В другом аспекте в данном документе предложен способ модуляции активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе.

[00358] В другом аспекте в данном документе предложен способ направления γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к раковой клетке, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт направляет γδ Т-клетку к раковой клетке.

[00359] В другом общем аспекте предложен способ нацеливания на CD123 на поверхности раковой клетки, включающий воздействие на раковую клетку биспецифического антитела к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающего фрагмента, или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе.

[00360] Функциональную активность биспецифических антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые связывают TRGV9 и/или CD123, можно

охарактеризовать способами, известными в данной области и описанными в данном документе. Способы получения характеристик антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые связывают TRGV9 и/или CD123, включают, но не ограничиваются этим, анализы аффинности и специфичности, включая анализ Biacore, ELISA и анализ OctetRed; анализы связывания для обнаружения связывания антител с CD123 на раковых клетках методом FACS; анализы связывания для обнаружения связывания антител с TRGV9 на γδ Т-клетках. В соответствии с конкретными вариантами осуществления способы получения характеристик антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые связывают TRGV9 и/или CD123, включают способы, описанные ниже.

[00361] В другом общем аспекте в данном документе предложен способ направления Vγ9-экспрессирующих γδ Т-клеток к раковой клетке. Эти способы включают приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент направляет Vγ9-экспрессирующую γδ Т-клетку к раковой клетке, имеющей на своей поверхности CD123.

[00362] В другом общем аспекте в данном документе предложен способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток. Эти способы включают приведение Vγ9-экспрессирующих γδ Т-клеток в контакт с биспецифическим антителом к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления приведение раковых клеток в контакт с композицией на основе биспецифического антитела к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

[00363] В другом аспекте в данном документе предложен способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с биспецифическим антителом, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки находятся в присутствии γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

[00364] В другом аспекте в данном документе предложен способ устранения раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела, предложенного в данном документе. В другом общем аспекте предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту выделенного биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают TRGV9 и опухолеассоциированный антиген, находящийся на поверхности опухолевой клетки (например, CD123), или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. Рак может представлять собой, например, CD123-экспрессирующий рак. Рак может представлять собой, например,

CD123-экспрессирующий рак. Рак может представлять собой, например, гемобластоз. Гемобластоз может, например, представлять собой лейкоз, лимфому и миелому. Лейкоз может представлять собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта.

[00365] В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция содержит эффективное количество биспецифического антитела к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающего фрагмента. При использовании в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного ингредиента или компонента, которое вызывает необходимый биологический или медицинский ответ у пациента.

[00366] В соответствии с конкретными вариантами осуществления эффективное количество относится к количеству терапевтического препарата, которого достаточно для обеспечения одного, двух, трех, четырех или более из следующих эффектов: (i) снижение или облегчение серьезности заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (ii) сокращение продолжительности заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (iii) профилактика прогрессирования заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (iv) провоцирование регрессии заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (v) профилактика развития или появления заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (vi) профилактика повторения заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (vii) уменьшение вероятности госпитализации пациента, имеющего заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, или связанный с ним симптом; (viii) снижение продолжительности госпитализации пациента, имеющего заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, или связанный с ним симптом; (ix) повышение выживаемости пациента с заболеванием, расстройством или состоянием, подлежащим лечению, или связанным с ним симптомом; (xi) торможение или подавление заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома у субъекта; и/или (xii) усиление или улучшение профилактического (-их) или терапевтического (-их) эффекта (-ов) другой терапии.

[00367] Эффективное количество или эффективная дозировка могут варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, средства введения, целевой участок, физиологическое состояние субъекта (включая, например, возраст, массу тела, общее состояние здоровье), является ли субъект человеком или животным, другие вводимые лекарственные средства и является ли лечение профилактическим или терапевтическим. Дозировки лечения подбирали оптимальным образом для оптимизации безопасности и эффективности.

[00368] В соответствии с конкретными вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, составлены с обеспечением их приемлемости для предполагаемого способа введения пациенту. Например, композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены так, чтобы быть приемлемыми для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

[00369] В контексте данного документа термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению или возврату в исходное состояние по меньшей мере одного измеряемого физического параметра, относящегося к злокачественному новообразованию, который не обязательно очевиден у пациента, но может быть видимым у пациента. Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» могут также обозначать индуцирование регрессии, профилактику прогрессирования или по меньшей мере замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению, предотвращению развития или появления или уменьшению продолжительности одного или более симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, таким как опухоль или рак. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к профилактике рецидива заболевания, расстройства или состояния. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к повышению выживаемости пациента, имеющего заболевание, расстройство или состояние. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к устранению заболевания, расстройства или состояния у пациента.

[00370] В соответствии с конкретными вариантами осуществления предложены композиции, используемые в лечении злокачественного. Для терапии рака композиции можно применять в комбинации с другим лечением, включая, без ограничений, химиотерапию, анти-CD20 mAb, анти-TIM-3 mAb, анти-CTLA-4 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-PD-1 антитело, терапию PD-1/PD-L1, IDO, анти-OX40 антитело, анти-GITR антитело, анти-CD40 антитело, анти-CD38 антитело, цитокины, онколитические вирусы, агонисты TLR, агонист STING, другие иммуноонкологические лекарственные средства, антиангиогенный агент, лучевую терапию, конъюгат антитела с лекарственным средством (ADC), таргетную терапию или другие противораковые лекарственные средства.

[00371] При использовании в данном документе термин «в комбинации» в контексте введения пациенту двух или более лекарственных средств относится к применению более одной терапии. Использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок введения лекарственных средств субъекту. Например, первое терапевтическое средство (например, описанную в данном документе композицию) можно вводить до введением (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа,

96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического средства субъекту.

[00372] Антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, также можно использовать в качестве агентов для обнаружения Vγ9-экспрессирующих клеток. Таким образом, в качестве других способов предложен способ обнаружения клетки, экспрессирующей Vγ9, включающий приведение клетки в контакт с предложенным в данном документе антителом к TRGV9. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом ELISA. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом анализа FACS. Также предложены наборы, содержащие предложенное в данном документе антитело к TRGV9 и инструкции по применению.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00373] В данном изобретении предложены следующие не имеющие ограничительного характера варианты осуществления.

[00374] В одном наборе вариантов осуществления предложены:

1. Антитело, которое связывается с гамма-переменной 9 Т-клеточного рецептора (TRGV9).

2. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую определяющую комплементарность область VH (CDR) 1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

3. Антитело по варианту осуществления 2, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

4. Антитело по варианту осуществления 2, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

5. Антитело по варианту осуществления 2, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

6. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

7. Антитело по варианту осуществления 6, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35.

8. Антитело по варианту осуществления 6, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

9. Антитело по варианту осуществления 6, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

10. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

11. Антитело по варианту осуществления 10, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

12. Антитело по варианту осуществления 10, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

13. Антитело по варианту осуществления 10, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

14. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

15. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

16. Антитело по варианту осуществления 14 или 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

17. Антитело по варианту осуществления 14 или 15, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

18. Антитело по варианту осуществления 14 или 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

19. Антитело по варианту осуществления 14 или 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

20. Антитело по варианту осуществления 14 или 15, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

21. Антитело по варианту осуществления 14 или 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

22. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103.

23. Антитело по варианту осуществления 22, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104.

24. Антитело по варианту осуществления 22, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

25. Антитело по варианту осуществления 22, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

26. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112.

27. Антитело по варианту осуществления 26, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113.

28. Антитело по варианту осуществления 26, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

29. Антитело по варианту осуществления 26, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

30. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122.

31. Антитело по варианту осуществления 30, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123.

32. Антитело по варианту осуществления 30, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

33. Антитело по варианту осуществления 30, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

34. Антитело по варианту осуществления 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

35. Антитело по варианту осуществления 34, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133.

36. Антитело по варианту осуществления 34, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

37. Антитело по варианту осуществления 34, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

38. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-37, в котором TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

39. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-38, которое представляет собой гуманизированное антитело.

40. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-39, которое представляет собой антитело IgG.

41. Антитело по варианту осуществления 40, которое IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

42. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-41, которое является многовалентным.

43. Антитело по варианту осуществления 42, которое способно связывать по меньшей мере три антигена.

44. Антитело по варианту осуществления 42, которое способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

45. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из вариантов осуществления 1-44.

46. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 45.

47. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 45.

48. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 45 и упаковку для него.

49. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 1-44 и фармацевтически приемлемый носитель.

50. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 49, включающий объединение антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

51. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 1-44.

52. Способ по варианту осуществления 51, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

53. Биспецифическое антитело, содержащее:

(a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и

(b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9.

54. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

55. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 54, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

56. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 54, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

57. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 54, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

58. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

59. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 58, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

60. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 58, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

61. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 58, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

62. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

63. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 62, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35.

64. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 62, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

65. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 62, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

66. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

67. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 66, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

68. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 66, в котором первый

связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

69. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 66, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

70. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

71. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

72. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 70 или 71, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

73. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 70 или 71, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

74. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 70 или 71, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

75. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 70 или 71, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

76. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 70 или 71, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

77. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 70 или 71, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:68.

78. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94.

79. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 78, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95.

80. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 78, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

81. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 78, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

82. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103.

83. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 82, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104.

84. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 82, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

85. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 82, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

86. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112.

87. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 86, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113.

88. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 86, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

89. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 86, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

90. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122.

91. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 90, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123.

92. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 90, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

93. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 90, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

94. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

95. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 94, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133.

96. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 94, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

97. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 94, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

98. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 53-97, в котором второй мишенью является раковый антиген, находящийся на поверхности раковой клетки.

99. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 98, в котором антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген, опухолеассоциированный антиген или неоантиген.

100. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 53-99, в котором второй мишенью является CD123.

101. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 100, в котором второй связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14.

102. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 101, в котором второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15.

103. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 101, в котором второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

104. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 101, в котором второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

105. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 53-104, в котором TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

106. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 53-104, в котором TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а второй мишенью является раковый антиген, экспрессируемый на поверхности раковой клетки.

107. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 106, в котором уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности раковой клетки.

108. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 53-107, в

котором первый связывающий домен является гуманизированным, второй связывающий домен является гуманизированным или как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными.

109. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 53-108, в котором биспецифическое антитело представляет собой антитело IgG.

110. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 109, которое IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

111. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 53-110 и фармацевтически приемлемый носитель.

112. Способ направления γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к раковой клетке, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 53-110, где приведение в контакт направляет γδ Т-клетку к раковой клетке.

113. Способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 53-110, где приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

114. Способ по варианту осуществления 113, отличающийся тем, что раковые клетки находятся в присутствии γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

115. Способ элиминации раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 53-110.

116. Способ по варианту осуществления 115, отличающийся тем, что субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта.

117. Способ по варианту осуществления 115 или 116, отличающийся тем, что субъект является человеком.

118. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 53-110.

[00375] В другом наборе вариантов осуществления предложены:

1. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит

определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

2. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 1, в которых HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

3. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 2, в которых HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

4. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-3, в которых сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

5. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-4, в которых сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

6. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 5, в которых связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

7. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-6, в которых HC1 и LC1 являются гуманизированными.

8. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-7, в которых HC2 и LC2 связываются с CD123.

9. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-8, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

10. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-9, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

11. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-10, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

12. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 11, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

13. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 11, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

14. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 11-13, в которых EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

15. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 14, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

16. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 15, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

17. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 16, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

18. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-17, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются многовалентными.

19. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 18, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

20. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 18, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

21. Выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или го антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2,

при этом HC1 и LC1 образуют сайт связывания для первого антигена на γδ Т-клетке и

при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

22. Биспецифическое антитело, содержащее: первый компонент, способный специфически связывать гамма-цепь Т-клеточного рецептора; и второй компонент, способный специфически связывать молекулу-мишень, отличную от гамма-цепи Т-клеточного рецептора.

23. Способ получения молекулы, способной специфически связывать более одной молекулы-мишени, включающий: этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора; этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью; и этап выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и молекулой-мишенью.

24. Способ по варианту осуществления 23, отличающийся тем, что этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью, повторяют n раз и дополнительно включены n этапов выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

[00376] В другом наборе вариантов осуществления предложены:

1. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2)

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит определяющую

комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123.

2. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 1, в которых HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

3. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 2, в которых HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

4. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-3, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16.

5. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 4, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

6. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-5, в которых TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

7. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-6, в которых CD123 находится на поверхности опухолевой клетки или CD34+ стволовой клетки.

8. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-7, в которых связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание CD123, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

9. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-8, в которых HC1

и LC1 являются гуманизированными.

10. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-9, в которых HC2 и LC2 являются гуманизированными.

11. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-10, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

12. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-11, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

13. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-12, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

14. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 13, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

15. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 13, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

16. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 13-15, в которых EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

17. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 16, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

18. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 17, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

19. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 18, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

20. Способ получения выделенного биспецифического антитела к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 1-19,

включающий культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, в условиях, обеспечивающих получение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и выделение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00377] В другом наборе вариантов осуществления предложены:

1. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его связывающий антигенный эпитоп фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его связывающий антигенный эпитоп фрагмент содержит сайт связывания для первого антигена и сайт связывания для второго антигена, где сайт связывания для первого антигена связывает эпитоп TRGV9 на γδ Т-клетке, а сайт связывания для второго антигена связывает эпитоп второго антигена на поверхности клетки-мишени, при этом связывание эпитопа TRGV9 на γδ Т-клетке и связывание эпитопа второго антигена на клетке-мишени приводит к уничтожению клетки-мишени.

2. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, в которых выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена.

3. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 2, в которых HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

4. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 3, в которых HC1 содержит аминокислотную

последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

5. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 2-4, в которых HC1 и LC1 являются гуманизированными.

6. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 2-5, в которых HC2 и LC2 связываются с эпитопом CD123.

7. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 6, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16.

8. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 7, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

9. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-8, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

10. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-9, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

11. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 1-10, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

12. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 11, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

13. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 12, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

14. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 11-13, в которых EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

15. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий

фрагмент по варианту осуществления 14, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

16. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 15, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

17. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 16, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

18. Выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент содержит сайт связывания для эпитопа первого антигена и сайт связывания для эпитопа второго антигена, где сайт связывания для эпитопа первого антигена связывает первый антиген на γδ Т-клетке, а сайт связывания для эпитопа второго антигена связывает эпитоп второго антигена на поверхности клетки-мишени, при этом связывание эпитопа первого антигена на γδ Т-клетке и связывание эпитопа второго антигена на клетке-мишени приводит к уничтожению клетки-мишени.

[00378] В другом наборе вариантов осуществления предложены:

1. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

2. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 1, в которой HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO:8.

3. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 2, в которой HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

4. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

5. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-4, в которой сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

6. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 5, в которой связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

7. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-6, в которой HC1 и LC1 являются гуманизированными.

8. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-7, в которой HC2 и LC2 связываются с CD123.

9. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-8, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

10. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-9, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

11. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-10, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

12. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 11, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

13. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 11, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

14. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 11-13, в которой EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

15. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 14, в которой

отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

16. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 15, в которой отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

17. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 16, в которой отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

18. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 1-17, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются многовалентными.

19. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 18, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

20. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 18, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

21. Вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 1-20.

22. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 21.

23. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 21 и упаковку для него.

[00379] В другом наборе вариантов осуществления предложены:

1. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом HC1 содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

и LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR2, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена,

и фармацевтически приемлемый носитель.

2. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, в которой HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

3. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 2, в которой HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

4. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

5. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-4, в которой сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

6. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

7. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-6, в которой HC1 и LC1 являются гуманизированными.

8. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-7, в которой HC2 и LC2 связываются с CD123.

9. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-8, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

10. Способ направления Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки к раковой клетке, включающий приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 1-9, где приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией направляет Vγ9-экспрессирующую γδ Т-клетку к раковой клетке.

11. Способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 1-9, где приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

12. Способ по варианту осуществления 11, отличающийся тем, что раковая клетка находится в присутствии Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки при контакте с биспецифическим антителом к TRGV9 или его антигенсвязывающим фрагментом.

13. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

a. идентификацию субъекта, нуждающегося в лечении рака; и

b. введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-9,

где введение фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту обеспечивает лечение рака у субъекта.

14. Способ активации Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки, включающий приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 1-9, где приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима В по сравнению с контрольной Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клеткой.

15. Способ получения фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-9, включающий объединение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

[00380] В примерах, приведенных в данном документе, предложены типовые мультиспецифические (биспецифические) антитела, которые связываются с TRGV9 и CD123 (также известным как IL3RA). CD123 экспрессируется на различных типах клеток в различных тканях, включая жировую ткань, надпочечник, аппендикс, костный мозг, молочную железу, бронх, каудат, мозжечок, кору головного мозга, шейку матки, матку, толстую кишку, двенадцатиперстную кишку, эндометрий, эпидидимис, пищевод, фаллопиевую трубку, желчный пузырь, сердечную мышцу, гиппокамп, почку, печень, легкое, лимфатический узел, носоглотку, слизистую оболочку полости рта, яичник, поджелудочную железу, паращитовидную железу, плаценту, предстательную железу, прямую кишку, слюнную железу, семенную везикулу, скелетные мышцы, кожу, тонкий кишечник, гладкие мышцы, мягкие ткани, селезенку, желудок, семенники, щитовидную железу, миндалину, мочевой пузырь и вагину (см., например, proteinatlas.org). Таким образом, эти примеры иллюстрируют типовые биспецифические антитела, которые могут эффективно нацеливаться на широкий спектр клеток и тканей в организме субъекта.

[00381] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который

специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой раковый антиген на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой CD123.

[00382] Типовые связывающие агенты, которые связываются с TRGV9, а также типовые связывающие агенты, которые связываются с CD123, представлены в другом месте данного документа, например в примерах, а также в таблицах 1-31.

[00383] В данном документе описаны конкретные варианты осуществления этого изобретения. После прочтения вышеприведенного описания для лиц, работающих в данной области, станет очевидным существование вариаций описанных вариантов осуществления, и ожидается, что специалисты в данной области могут использовать такие вариации в зависимости от обстоятельств. Соответственно, предполагается, что изобретение может быть реализовано на практике образом, отличным от конкретно описанного в данном документе, и что изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения, указанные в прилагаемой формуле изобретения, в соответствии с действующим законодательством. Более того, данное изобретение охватывает любую комбинацию вышеописанных элементов во всех возможных вариациях, если в данном документе не указано иное или если это явно не противоречит контексту. Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее, следует понимать, что возможно осуществления различных модификаций без отступления от сущности и объема изобретения. Соответственно, описания, представленные в разделе примеров, предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, описанного в формуле изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: ПОЛУЧЕНИЕ МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ γδ Т-КЛЕТКИ

1.1: ПОЛУЧЕНИЕ МАВ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ γδ Т-КЛЕТОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ

[00384] Антигены или части антигенов, специфические в отношении γδ Т-клеток, используют для иммунизации животного (например, мыши или кролика). Для получения γδ Т-клеточных моноклональных антител мононуклеарные клетки периферической крови выделяют из цельной крови иммунизированного животного и выращивают антигенспецифические В-клетки. В-клетки, секретирующие реакционноспособные антитела к γδ Т-клеточным антигенам, идентифицируют с помощью ELISA-скрининга в отношении связывания антигена супернатантов культуры В-клеток. Планшеты ELISA с высоким уровнем связывания покрывают γδ Т-клеточным антигеном на ночь. Планшеты ELISA блокируют и добавляют в планшеты разведенные супернатанты культуры В-клеток. Планшеты инкубируют при комнатной температуре, а после инкубации в планшет добавляют вторичное антитело, специфическое в отношении распознавания антитела γδ Т-

клеточному антигену, чтобы определить, связало ли антитело к γδ Т-клеточному антигену γδ Т-клеточный антиген. Связывание антитела определяют по реакции субстрата на вторичном антителе.

[00385] После идентификации моноклональных антител, способных связываться с γδ Т-клеточными антигенами, секвенируют вариабельные области тяжелой и легкой цепей γδ Т-клеточного антитела. Создают конструкции для экспрессии тяжелой и легкой цепей γδ Т-клеточного антитела. Эти конструкции трансфицируют в клетку-хозяина для экспрессии тяжелой и легкой цепей и выделяют γδ Т-клеточное антитело из супернатанта.

1.2: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОЧНЫХ АНТИТЕЛ

[00386] Последовательность вариабельной области γδ Т-клеточного моноклонального антитела и второго моноклонального антитела, способного связывать антиген-мишень на представляющей интерес клетке-мишени, используют для получения биспецифического антитела для тестирования в отношении уничтожения клеток-мишеней с перенаправлением γδ Т-клеток. Представляющие интерес антигены-мишени могут быть выбраны, без ограничений, из антигенов, описанных в Zhang *et al.*, Nucleic Acids Research 47(D1):D721-D728 (2019). Биспецифические γδ Т-клеточные антитела получают в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4, как было описано ранее (Atwell *et al.*, J. Mol. Biol. 270:26-35 (1997)). Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонируют в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР. Биспецифические антитела экспрессируют путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка. Сначала эти антитела очищают с помощью колонки с протеином A MAB SELECT SURE (GE Healthcare, Piscataway, New Jersey) (Brown, Bottomley *et al.* Biochem Soc Trans. 1998 Aug;26(3):S249.). Колонку уравновешивают фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 7,2, и загружают в нее ферментационный супернатант при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывают ФСБ (4 объема колонки (ОК)) с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм в системе Akta Explorer (GE Healthcare), объединяют и нейтрализуют до pH 5,0 путем добавления 1% 3 М ацетата натрия, pH 9,0. На этапе заключительной очистки антитела очищают посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (ЭХ), используя колонку Superdex 200 (GE Healthcare). Целостность образца оценивают путем измерения эндотоксина и электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии ДСН в восстановительных и невосстановительных условиях. Определяют конечные концентрации белка.

1.3: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9

[00387] Последовательности вариабельных областей типовых моноклональных антител к TRGV9 приведены ниже в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1: Последовательности CDR анти-TRGV9 mAb

Антитело	**VH CDR1**	**VH CDR2**	**VH CDR3**	**VL CDR1**	**VL CDR2**	**VL CDR3**
TRGV9Ab_1 (LP7A5_1)	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTYYNQKFKG (SEQ ID NO:2)	NYGDYTIDF (SEQ ID NO:3)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)
TRGV9Ab_2 (LP7A5_2)	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTYYNQKFKG (SEQ ID NO:2)	N**M**G**M**YTIDF (SEQ ID NO:31)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)
TRGV9Ab_3 (LP7A5_3)	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTYYNQKFKG (SEQ ID NO:2)	N**M**G**M**YT**L**DF (SEQ ID NO:32)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)
TRGV9Ab_4 (LP7A5_4)	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTYYNQKFKG (SEQ ID NO:2)	NYGDYT**L**DF (SEQ ID NO:33)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)

Таблица 2: Последовательности доменов VH и VL анти-TRGV9 mAb

Антитело	**VH**	**VL**
TRGV9Ab_1 (LP7A5_1)	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT**DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTYYNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAP**NYGDYTIDF**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 7)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLLYSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)
TRGV9Ab_2 (LP7A5_2)	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT**DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTYYNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAP**NMGMYTIDF**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 34)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLLYSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)
TRGV9Ab_3 (LP7A5_3)	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT**DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTYYNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAP**NMGMYTLDF**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 35)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLLYSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)
TRGV9Ab_4 (LP7A5_4)	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT**DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTYYNQKFKG**KA	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLLYSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WASTRES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSV

	TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAP**NYGDY TLDF**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:36)	KAEDLAVYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)

[00388] Последовательности вариабельной области моноклонального антитела к TRGV9 и второго моноклонального антитела, способного связывать антиген-мишень на представляющей интерес клетке-мишени, используют для получения биспецифического антитела для тестирования в отношении уничтожения клеток-мишеней с перенаправлением γδ Т-клеток. Представляющие интерес антигены-мишени могут быть выбраны, без ограничений, из антигенов, описанных в Zhang *et al.*, Nucleic Acids Research 47(D1):D721-D728 (2019). Биспецифические антитела к TRGV9 получают в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4, как было описано ранее (Atwell *et al.*, J. Mol. Biol. 270:26-35 (1997)). Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонируют в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР. Биспецифические антитела экспрессируют путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка. Сначала эти антитела очищают с помощью колонки с протеином A MAB SELECT SURE (GE Healthcare, Piscataway, New Jersey) (Brown, Bottomley *et al.* Biochem Soc Trans. 1998 Aug;26(3):S249). Колонку уравновешивают фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 7,2, и загружают в нее ферментационный супернатант при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывают ФСБ (4 объема колонки (ОК)) с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм в системе Akta Explorer (GE Healthcare), объединяют и нейтрализуют до pH 5,0 путем добавления 1% 3 М ацетата натрия, pH 9,0. На этапе заключительной очистки антитела очищают посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (ЭХ), используя колонку Superdex 200 (GE Healthcare). Целостность образца оценивают путем измерения эндотоксина и электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии ДСН в восстановительных и невосстановительных условиях. Определяют конечные концентрации белка.

ПРИМЕР 2 - БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И РАКОВЫЙ АНТИГЕН

[00389] Примеры 2.1-2.4 основаны на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vγ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со структурой TRGV9, а другое плечо связывалось с опухолеассоциированным антигеном, экспрессируемым опухолевыми клетками. Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 1**.

[00390] Последующие примеры можно разделить на следующие категории: (1)

Создание и определение характеристик биспецифических антител, способных связываться с плечом TRGV9, экспрессируемого на γδ Т-клетках, и раковым антигеном (например, CD123) на раковых клетках (примеры 2.1, 2.2 и 2.3); и (2) подтверждение обусловленного биспецифическим антителом уничтожения клеток-мишеней γδ Т-клетками, размноженными *in vitro* (пример 2,4).

ПРИМЕР 2.1: ПОЛУЧЕНИЕ MAB К TRGV9

[00391] Мышиный IgG1 к человеческому Т-клеточному рецептору TRGV9, клон 7A5, был доступен на коммерческой основе. Приготовление образцов и анализ ЖХ/МСМС проводились Lake Pharma. (San Carlos, CA). Образец восстанавливали и алкилировали, разделяли на семь аликвот и протеолитически расщепляли ферментами трипсина/LysC, химотрипсина, LysC, пепсина и AspN, эластазы и протеиназы K. Полученные пептиды обессоливали с помощью микродозатора ZIPTIP C18 и последовательно разделяли посредством обращенно-фазовой хроматографии. Масс-спектрометрический эксперимент проводили на спектрометре THERMO Q-EXACTIVE, используя HCD-фрагментацию. Наборы данных МС анализировали с помощью программного обеспечения PEAKS путем сопоставления de novo тегов последовательностей с базой данных последовательностей антител IMGT. Гэпы в последовательности вносили, используя сборку последовательностей контигов *de novo* идентифицированных пептидов. Все CDR и гипермутации были подтверждены путем анализа спектров МС/МС.

[00392] Полученные последовательности приведены в таблицах 3-7.

Таблица 3: Последовательности CDR анти-TRGV9 mAb.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NYGDYTIDF	3
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	KSSQSLLYSSNQKN YLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 4: Последовательности CDR анти-TRGV9 mAb.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_2	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NMGMYTIDF	31
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_2	KSSQSLLYSSNQKN YLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 5: Последовательности CDR анти-TRGV9 mAb.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_3	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NMGMYTLDF	32
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_3	KSSQSLLYSSNQKN YLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 6: Последовательности CDR анти-TRGV9 mAb.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_4	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NYGDYTLDF	33
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_4	KSSQSLLYSSNQKN YLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 7: Последовательности тяжелых и легких цепей анти-TRGV9 mAb.

mAb	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSS	7
LP7A5_2	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNMGMYTIDFWGQGTSVTVSS	34
LP7A5_3	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNMGMYTLDFWGQGTSVTVSS	35
LP7A5_4	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDYTLDFWGQGTSVTVSS	36
	Аминокислотная последовательность легкой цепи	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIK	8

ПРИМЕР 2.2: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/CD123

[00393] Последовательность вариабельной области LP7A5 (анти-TRGV9) и I3RB217 (анти-CD123 антитело) (HCDR и LCDR в таблице 8, HC и LC в таблице 9) использовали для создания биспецифического антитела для тестирования в отношении перенаправляемого Т-

клетками уничтожения клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Биспецифические антитела VG1 (анти-TRGV9 x CD123) и VG3 (анти-TRGV9 x Null) получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4, как было описано ранее (Atwell *et al.* J. Mol. Biol. 270: 26-35, 1997). Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонировали в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР. Биспецифические антитела экспрессировали путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка. Сначала эти антитела очищали с помощью колонки с протеином A MAB SELECT SURE (GE Healthcare, Piscataway, New Jersey) (Brown, Bottomley *et al.* Biochem Soc Trans. 1998 Aug;26(3):S249.). Колонку уравновешивали фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 7,2, и загружали ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывали ФСБ (4 объема колонки (ОК)) с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм в AKTA EXPLORER (GE Healthcare), объединяли и нейтрализовали до pH 5,0 путем добавления 1% 3 М ацетата натрия, pH 9,0. На этапе заключительной очистки антитела очищали посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (ЭХ), используя колонку SUPERDEX 200 (GE Healthcare). Целостность образца оценивали путем измерения эндотоксина и электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии ДСН в восстановительных и невосстановительных условиях. Конечные концентрации белка составили 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/анти-CD123 и 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/Null. Конечные уровни ЕЭ анти-TRGV9/анти-CD123 и анти-TRGV9/Null на основании этих данных составили < 3,0 ЕЭ/мг.

Таблица 8: Последовательности CDR анти-CD123 mAb.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
I3RB217	SYWIS	9	IIDPSDSDTRYSPSFQG	10	GDGSTDLDY	11
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
I3RB217	RASQSVSSSYL	12	GASSRAT	13	QQDYGFPWT	14

Таблица 9: Последовательности тяжелой и легкой цепей анти-CD123 mAb.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
I3RB217	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGDGSTDLDYWGQGTLVTVSS	15
	Аминокислотная последовательность легкой цепи	**SEQ**

		ID NO:
I3RB217	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDYGFPWTF GQGTKVEIK	16

Таблица 10: Последовательности полуантител, экспрессируемых в клетках CHO

mAb ID	**Аминокислотная последовательность плеча «выступ» и плеча «впадина»**	**SEQ ID NO:**
VG1 (полуантитело к TRGV9)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKS SQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTG SGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTG GSEVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTG QGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSLG K	17

VG1 (полуантитело к CD123)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQDYGFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGSEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWM GIIDPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARGDGSTDLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	18
VG3 (полуантитело к B23B49 Null)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQDYGFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGSEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWM GIIDPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARGDGSTDLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	19
	Последовательность ДНК полуантитела	

VG1 (полуантитело к TRGV9)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCTGTTCCTGATGGCCGCCGCCC AGAGCATCCAGGCCGACATCGTGATGAGCCAGAGCCCAAGCA GCCTGGCCGTGAGCGTGGGCGAGAAGGTGACCATGAGCTGCA AGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACAGCAGCAACCAGAAGAACT ACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGAGCCCAAAGC TGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGCGAGAGCGGCGTGCCAGA CCGCTTCACCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACC ATCAGCAGCGTGAAGGCCGAGGACCTGGCCGTGTACTACTGCC AGCAGTACTACCGCTACCACACCTTCGGCACCGGCACCAAGCT GGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGCCCCAAGCGTGTTCATCTTC CCACCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCACGCGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC TGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCA GCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACCGCGGCGAGTGCggcggcagcga gggcaagagcagcggcagcggcagcgagagcaagagcaccgagggcaagagcagcggcagcgg cagcgagagcaagagcaccggcggcagcGAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGG CGCCGAGCTGGCCCGCCCAGGCGCCAGCGTGAAGCTGAGCTGC AAGGCCAGCGGCTTCACCTTCACCGACCACTACATCAACTGGG TGAAGCAGCGCACCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCCAGA TCTACCCAGGCGACGGCAACACCTACTACAACCAGAAGTTCAA GGGCAAGGCCACCCTGACCGCCGACAAGAGCAGCAGCACCGC CTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTG TACTTCTGCGCCCCAAACTACGGCGACTACACCATCGACTTCTG GGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAA GGGCCCAAGCGTGTTCCCACTGGCCCCATGCAGCCGCAGCACC AGCGAGAGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT TCCCAGAGCCAGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGAC CAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAAGCAGCAGCC TGGGCACCAAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCAA GCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAGAGCAAGTACGGCC CACCATGCCCACCATGCCCAGCCCCAGAGGCCGCCGGCGGCCC AAGCGTGTTCCTGTTCCCACCAAAGCCAAAGGACACCCTGATG ATCAGCCGCACCCCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCAGGAGGACCCAGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGCGAGGAGC AGTTCAACAGCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT GAGCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAGAAGACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGCGAGCCACAGGTGTACACCCT GCCACCAAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCT GTGGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACC ACCCCACCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACA GCCGCCTGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACG TGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAG	20

VG1 (полуантитело к CD123)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCTGTTCCTGATGGCCGCCGCCC AGAGCATCCAGGCCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGGCA CCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCCG CGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGGCCTGGTACCAG CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCACGCCTGCTGATCTACGGCGCCA GCAGCCGCGCCACCGGCATCCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCGG CAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGACTACGGCTTCC CATGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGCA CCGTGGCCGCCCCAAGCGTGTTCATCTTCCCACCAAGCGACGA GCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCACGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCC TGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCAGTGACCAAG AGCTTCAACCGCGGCGAGTGCggcggcagcgagggcaagagcagcggcagcgg cagcgagagcaagagcaccgagggcaagagcagcggcagcggcagcgagagcaagagcaccgg cggcagcGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGA AGCCAGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCT ACAGCTTCACCAGCTACTGGATCAGCTGGGTGCGCCAGATGCC AGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCCAAGCGA CAGCGACACCCGCTACAGCCCAAGCTTCCAGGGCCAGGTGACC ATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGA GCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCG CGGCGACGGCAGCACCGACCTGGACTACTGGGGCCAGGGCAC CCTGGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCAAGCGT GTTCCCACTGGCCCCATGCAGCCGCAGCACCAGCGAGAGCACC GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCAGAGCCAG TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAAGCAGCAGCCTGGGCACCAAG ACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCAAGCAACACCAAG GTGGACAAGCGCGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCATGCCCA CCATGCCCAGCCCCAGAGGCCGCCGGCGGCCCAAGCGTGTTCC TGTTCCCACCAAAGCCAAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCAC CCCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGA CCCAGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCACGCGAGGAGCAGTTCAACAGC ACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAACAAGG GCCTGCCAAGCAGCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCACGCGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCACCAAGCCA GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGTGGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAACGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACCCCACCAGT GCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGCCTGACC GTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACGTGTTCAGCTGC AGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG AGCCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAG	21

VG3 (полуантитело Null)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCTGTTCCTGATGGCCGCCGCCC AGAGCATCCAGGCCGACATCGTGATGACCCAGAGCCCAGACA GCCTGGCCGTGAGCCTGGGCGAGCGCGCCACCATCAACTGCCG CGCCAGCCAGAGCGTGGACTACAACGGCATCAGCTACATGCAC TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGCTGCTGATCT ACGCCGCCAGCAACCCAGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTTCA GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG CCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCCAGCAGATC ATCGAGGACCCATGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAG ATCAAGCGCACCGTGGCCGCCCCAAGCGTGTTCATCTTCCCAC CAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT GCCTGCTGAACAACTTCTACCCACGCGAGGCCAAGGTGCAGTG GAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAG CAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAA GGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCA GTGACCAAGAGCTTCAACCGCGGCGAGTGCGGCGGCAGCGAG GGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGAG GGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGC GGCAGCCAGATCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAACCCTGGTG AAGCCAACCCAGACCCTGACCCTGACCTGCACCTTCAGCGGCT TCAGCCTGAGCACCAGCGGCATGGGCGTGAGCTGGATCCGCCA GCCACCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCCACATCTACTGG GACGACGACAAGCGCTACAACCCAAGCCTGAAGAGCCGCCTG ACCATCACCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACC ATGACCAACATGGACCCAGTGGACACCGCCACCTACTACTGCG CCCGCCTGTACGGCTTCACCTACGGCTTCGCCTACTGGGGCCA GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCC AAGCGTGTTCCCACTGGCCCCATGCAGCCGCAGCACCAGCGAG AGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCAG AGCCAGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTA CAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAAGCAGCAGCCTGGGC ACCAAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCAAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCA TGCCCACCATGCCCAGCCCCAGAGGCCGCCGGCGGCCCAAGCG TGTTCCTGTTCCCACCAAAGCCAAAGGACACCCTGATGATCAG CCGCACCCCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAGGACCCAGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCACGCGAGGAGCAGTTC AACAGCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCA ACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAGAAGACCATCAGCAAGG CCAAGGGCCAGCCACGCGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCACC AAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGTGGTG CCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAACGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACCACCCCA CCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGCC TGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACGTGTTCA GCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAG	22

Таблица 11: Последовательности тяжелой и легкой цепей для биспецифических

антител к TRGV9

Биспецифическое антитело		**Аминокислотная последовательность**
VG1 (анти-TRGV9/ анти-CD123)	Тяжелая цепь 1 VG1 (SEQ ID NO: 23)	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQ RTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSL SLGK
	Легкая цепь 1 VG1 (SEQ ID NO: 24)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTI SSVKAEDLAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
	Тяжелая цепь 2 VG1 (SEQ ID NO: 25)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQM PGKGLEWMGIIDPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCARGDGSTDLDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK

	Легкая цепь 2 VG1 (SEQ ID NO: 26)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQDYGFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
анти-TRGV9 x Null	Тяжелая цепь 1 VG3 (SEQ ID NO: 27)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYFWNWIRQP PGKGLEWIGYISYDGSNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCASPSPGTGYAVDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSL SLGK
	Легкая цепь 1 VG3 (SEQ ID NO: 28)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHW YQQKPGKAPKFLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCSQSTHVPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

	Тяжелая цепь 2 VG3 (SEQ ID NO: 29)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQP PGKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTITKDTSKNQVV LTMTNMDPVDTATYYCARLYGFTYGFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK
	Легкая цепь 2 VG3 (SEQ ID NO: 30)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVDYNGISYMHWY QQKPGQPPKLLIYAASNPESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQIIEDPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

ПРИМЕР 2.3: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК Vγ9+ (γδ) Т-КЛЕТОК И ПАН-Т-КЛЕТОК

[00394] Золедроновая кислота избирательно размножает $V\gamma9^+$ γδ Т-клетки из цельных МКПК. МКПК выделяли из цельных свежих МКПК, используя набор для выделения человеческих γδ Т-клеток EASYSEP (Stem cell Technologies; Vancouver, CA), в соответствии с инструкциями производителя. Выделенные МКПК культивировали в среде RPMI-10 (RPMI с добавлением 10% ФБС, 1x пенициллин/стрептомицин) с рекомбинантным человеческим IL-2 (rhIL-2) до конечной концентрации 1000 МЕ/мл и рекомбинантным человеческим IL-15 (rhIL-15) до конечной концентрации 10 нг/мл и золедроновой кислотой до конечной концентрации 5 μM в течение 14 суток. Числа на репрезентативных точечных диаграммах отражают частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ и $V\gamma9^-$ TCR γδ Т-клеток среди всех МКПК на 0 сутки (слева) и 14 сутки культивирования МКПК с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 (справа). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n=5) из одного эксперимента (**Фиг. 2**).

[00395] На **Фиг. 3A-3E** продемонстрированы фенотипические характеристики $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток. На **Фиг. 3A** приведено схематическое изображение гейтов, используемых для описания дифференцировки γδ Т-клеток (слева). Репрезентативные точечные диаграммы FACS иллюстрируют профиль дифференцировки $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток из свежих МКПК (слева) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение

14 суток (справа). Числа в квадрантах отражают частоту (среднее ± СПС) соответствующей популяции среди свежих и активированных Vγ9$^+$ γδ Т-клеток. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n=5) из одного эксперимента. На **Фиг. 3B** представлены числа на репрезентативных точечных графиках, отражающие частоту (среднее ± СПС) Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, положительных в отношении соответствующего маркера активации, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для семи доноров (n=7) для данных по экспрессии CD62L, CD69, CD44 из двух независимых экспериментов. n=5 доноров для NKG2D и 2 донора для данных по экспрессии CD45RO и CD71, соответственно, из одного эксперимента. На **Фиг. 3C** представлены числа над гейтами на точечных графиках, иллюстрирующих частоту (среднее ± СПС) Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, положительных в отношении поверхностной экспрессии соответствующего ингибирующего рецептора, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n=5) для поверхностной экспрессии PD1, CTLA4, TIGIT и LAG3 и семи доноров (n=7) для данных по поверхностной экспрессии 2B4 и TIM3 из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3D** представлены репрезентативные точечные графики FACS, демонстрирующие частоту (среднее ± СПС) Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, экспрессирующих внутриклеточный гранзим B (левая колонка) и перфорин (правая колонка), из свежих МКПК (верхний ряд) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех (n=4) и семи (n=7) доноров для данных по гранзиму B и перфорину, соответственно, из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3E** изображены столбики, представляющие среднюю (± СПС) концентрацию цитокина (пг/мл) в супернатанте клеточной культуры на 0 сутки и 14 сутки культивирования МКПК с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех лунок (n=4) для одного донора.

[00396] На **Фиг. 4** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 рекрутирует γδ Т-клетки в двухфазный клеточный конъюгат. γδ Т-клетки (эффекторные клетки) выделяли из цельных свежих МКПК, используя набор для выделения человеческих γδ Т-клеток EASYSEP (Stem cell Technologies), в соответствии с инструкциями производителя. γδ Т-клетки метили 0,25 мкМ зеленого красителя CELLTRACKER™ Green CMFDA в течение 30 мин, а клетки Kasumi-3 (мишени) метили 1 мкМ оранжевого красителя CELLTRACKER™ Orange CMRA в среде RPMI в течение 30 минут при 37 °C. Как меченые γδ Т-клетки, так и Kasumi-3 культивировали совместно. Меченые эффекторные (Э) клетки и клетки-мишени (М) в отношении Э:М 1:1 (50000 клеток каждого типа клеток/лунка) инкубировали с 1 микрограммом на мл биспецифического антитела (к TRGV9/CD123, к TRGV9/NULL) при 37 °C в течение 1 часа. В конце инкубации клетки

центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 минут и ресуспендировали в буфере для FACS. Количество клеток оценивали с помощью проточного цитометра и проводили анализ, используя аналитическое программное обеспечение FLOWJO. Числа в квадрантах репрезентативных графиков FACS показывает частоту рекрутированных или нерекрутированных клеток в клеточный конъюгат в отсутствие (левая точечная диаграмма) или в присутствии биспецифического антитела к TRGV9/NULL (средняя точечная диаграмма) и биспецифического антитела к TRGV9/к CD123 (правая точечная диаграмма). Представленные данные получены в одном эксперименте.

ПРИМЕР 2.4: ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА К TRGV9/CD123 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК KASUMI-3 И ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОК

[00397] На **Фиг. 5** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против экспрессирующих CD123 клеток Kasumi-3 *in vitro*. Обогащенные γδ Т-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 12 суток, совместно культивировали с меченными CFSE клетками Kasumi-3 (мишени) в отношениях Э:М 1:1, 5:1 и 10:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24 часов. Кривые доза - эффект демонстрируют дозозависимую опосредованную биспецифическими антителами к TRGV9/CD123 и TRGV9/NULL γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении экспрессирующих CD123 клеток Kasumi-3 в отношениях Э:М 1:1 (**Фиг. 5A**) 5:1 (**Фиг. 5B**) и 10:1 (**Фиг. 5C**). Из представленных значений цитотоксичности было вычтено значение исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00398] На **Фиг. 6** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 избирательно активирует $V\gamma9^+$ γδ Т-клетки. Цельные свежие МКПК совместно культивировали с клетками Kasumi-3 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела к TRGV9/CD123 в течение 72 часов при 37 °C. В качестве положительного и отрицательного контроля совместно культивируемые клетки стимулировали биспецифическими антителами к CD3/CD123 и TRGV9/NULL в течение 72 часов при 37 °C. Столбики представляют частоту поверхностной экспрессии $V\gamma9^+$, $V\gamma9^-$ γδ Т-клеток и не γδ Т-клеток, положительным в отношении CD69 (**Фиг. 6A**, слева), CD25 (**Фиг. 6A**, справа) и внутриклеточной экспрессии гранзима B (**Фиг. 6B**). Пунктирная линия на Фиг. 6B указывает на исходные уровни экспрессии гранзима B в $V\gamma9^+$ γδ Т-клетках. NBS означает, что биспецифическое антитело не добавлено к совместно культивируемым клеткам. Представленные данные получены в одном эксперименте.

ПРИМЕР 3: ГУМАНИЗАЦИЯ АНТИ-TRGV9, КЛОН 7A5

[00399] Мышиный клон LP7A5 (7A5) к Vγ9 человека связывается с антигеном (Vγ9-Vδ2, слитый с Fc человека) с K_D 1,9 нМ. Гуманизацию мышиного 7A5 проводили в

соответствии с подходом, описанным в Singh *et al.*, mAbs J, 2015. С позиции сохранения последовательности для адаптации каркаса выбрали зародышевую линию тяжелой цепи IGHV1-8*01. Для разработки бинарной библиотеки были выбраны три сайта соматической гипермутации в тяжелой цепи. Для уменьшения этой потенциальной подверженности в дизайн был включен также потенциальный сайт изомеризации Iso-Asp (мотив DG) в CDR-H2. Для адаптации каркаса легкой цепи в качестве ближайшей гомологичной человеческой зародышевой линии была выбрана IGKV4-1*01. Благодаря высокой гомологии последовательностей в дизайн библиотеки была включена только одна позиция (Asn22). Варианты клонировали и экспрессировали в *E. coli*. Скрининг супернатантов проводили методом одноточечного ELISA, а для определения дозозависимого эффекта использовали препарат периплазмы. В качестве родительского контроля использовали мышиный/человеческий химерный Fab 7A5. Клон 7A5_17 (7A5_var17) сохранял связывающую активность, аналогичную мышиному 7A5, и был преобразован в IgG для дополнительного профилирования. EC_{50} для первичного клеточного связывания для клона 7A5_17 и 7A5 составили 200 пМ и 159 пМ.

[00400] Полученные последовательности приведены в таблицах 12-15. Три последовательности VH CDR и три последовательности VL CDR гуманизированного клона 7A5_var17 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 12 (приведены две версии, в зависимости от типа CDR); а последовательности VH и VL гуманизированного клона 7A5_var17 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 14 (SEQ ID NO:65 и 66, соответственно). Три последовательности VH CDR и три последовательности VL CDR гуманизированного клона 7A5_var29 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 13 (приведены две версии, в зависимости от типа CDR); а последовательности VH и VL гуманизированного клона 7A5_var29 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 15 (SEQ ID NO:67 и 68, соответственно).

Таблица 12: Последовательности CDR гуманизированного клона 7A5_var 17 к человеческому TRGV9.

mAb ID	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
7A5_var17 (CDR v.1)	GFTFTDHY	60	IYPGSGNT	61	ARNYGDYTIDF	62
7A5_var17 (CDR v.2)	DHYIN	1	QIYPGSGNTYYNQ KFKG	76	NYGDYTIDF	3
mAb ID	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
7A5_var17 (CDR v.1)	QSVLYSSNNKN Y	63	WAS	64	QQYYRYHT	6
7A5_var17 (CDR v.2)	KSSQSVLYSSN NKNYLA	77	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 13: Последовательности CDR гуманизированного клона 7A5_var 29 к человеческому TRGV9.

mAb ID	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
7A5_var29 (CDR v.1)	GFTFTDHY	60	IYPGSGNT	61	ARNYGDYTIDF	62
7A5_var29 (CDR v.2)	DHYIN	1	QIYPGSGNTYYNQKFKG	76	NYGDYTIDF	3
mAb ID	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
7A5_var29 (CDR v.1)	QSVLYSSNNKNY	63	WAS	64	QQYYRYHT	6
7A5_var29 (CDR v.2)	KSSQSVLYSSNNKNYLA	77	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 14: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей гуманизированного клона 7A5_var17 к человеческому TRGV9.

mAb ID	Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи	SEQ ID NO:
7A5_var17	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFTFT DHYINWVRQA TGQGLEWMGQ IYPGSGNTYY NQKFKGRVTM TRDTSISTAY MELSSLRSED TAVYYCARNY GDYTIDFWGQ GTSVTVSS	65
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
7A5_var17	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYRY HTFGTGTKLE IK	66

Таблица 15: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей гуманизированного клона 7A5_var29 к человеческому TRGV9.

mAb ID	Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи	SEQ ID NO:
7A5_var29	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFTFT DHYINWVRQA TGQGLEWMGQ IYPGSGNTYY NQKFKGRVTM TRNTSISTAY MELSSLRSED TAVYYCARNY GDYTIDFWGQ GTSVTVSS	67
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
7A5_var29	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT ISCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYRY HTFGTGTKLE IK	68

ПРИМЕР 4 - МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И TAA1

[00401] Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) представляет собой агрессивные новообразования, характеризующиеся пролиферацией и накоплением в крови, костном мозге и лимфоидных органах предшественников Т-клеток, аномально подавляемых при дифференцировке. Современные схемы химиотерапии первой линии обеспечивают уровни общей выживаемости приблизительно 85-90% у детей и около 50% у взрослых (Pui *et al. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015;33(27):2938-2948; Litzow *et al. Blood.* 2015;126(7):833-841). Т-ОЛЛ представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, классифицируемых на разные молекулярные подтипы на основании аберрантной экспрессии конкретных драйверных онкогенных транскрипционных факторов и глобальных транскриптомных сигнатур (Belver *et al. Nat. Rev. Cancer*. 2016;16(8):494-507; *Nat. Genet.* 2017;49(8):1211-1218). Т-клетки являются наиболее распространенными (~ 75% лимфоцитов крови) и сильными иммунными клетками-киллерами. Роль эффекторных Т-клеток в противораковом иммунном ответе во многом подтверждается *in vitro* исследованиями и наблюдением, что высокая инфильтрация CD8+ Т-клеток при нескольких видах рака коррелирует с благоприятным клиническим прогнозом.

[00402] Vγ9Vδ2 Т-лимфоциты, основная подгруппа γ/δ Т-клеток у людей, распознают фосфоантигены, определенные опухолевые клетки и клетки, обработанные аминобисфосфонатами. Эта популяция клеток демонстрирует цитолитическую активность против различных опухолевых клеток. γ/δ TCR представляет собой гетеродимерный комплекс TCR, состоящий из ковалентно связанных цепей γ и δ, участвующих в распознавании антигена, и нековалентно связанных цепей мономорфных белков CD3δ, γ, ε и ζ. Vγ9 TCR представляет собой вариант γ-цепи TCR, экспрессируемый на подгруппе γ/δ Т-клеток.

[00403] Примеры 4.1-4.6 основаны на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vδ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со структурой TRGV9, а другое плечо связывалось с Т-клеточным опухолеассоциированным антигеном (TAA1), экспрессируемым опухолевыми клетками (например, Т-клеточными лимфомами). Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 1**.

[00404] Последующие примеры можно разделить на следующие категории: (1) Создание и определение характеристик биспецифических антител, способных связываться с плечом TRGV9, экспрессируемого на γδ Т-клетках, и TAA1 на αβ Т-клетках (примеры 4.1,

4.2 и 4.3); и (2) подтверждение связывания биспецифического антитела и обусловленного биспецифическим антителом уничтожения клеток-мишеней γδ Т-клетками, размноженными *in vitro* (пример 4.4 и 4.5).

[00405] Проводили стимуляцию и размножение γδ Т-клеток. Размножение Vγ9-Vδ2 Т-клеток проводили путем обработки МКПК в полной среде RPMI, содержащей rhIL-2 (1000 МЕ/мл), rhIL-15 (10 нг/мл) и золедроновую кислоту (5 мкМ), в течение 14 суток.

ПРИМЕР 4.1: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ АНТИ-TRGV9 MAB

[00406] Мышиный IgG1 к человеческому Т-клеточному рецептору анти-TRGV9, клон 7A5, был доступен на коммерческой основе. Приготовление образцов и анализ ЖХ-МС/МС проводились Lake Pharma (San Carlos, CA). Образец восстанавливали и алкилировали, разделяли на семь аликвот и протеолитически расщепляли ферментами трипсина/LysC, химотрипсина, LysC, пепсина и AspN, эластазы и протеиназы K. Полученные пептиды обессоливали с помощью микродозатора ZIPTIP C18 и последовательно разделяли посредством обращенно-фазовой хроматографии. Масс-спектрометрический эксперимент проводили на спектрометре THERMO Q-EXACTIVE, используя HCD-фрагментацию. Наборы данных МС анализировали с помощью программного обеспечения PEAKS путем сопоставления *de novo* тегов последовательностей с базой данных последовательностей антител IMGT. Гэпы в последовательности вносили, используя сборку последовательностей контигов *de novo* идентифицированных пептидов. Все CDR и гипермутации были подтверждены путем анализа спектров МС/МС.

[00407] Три последовательности VH CDR и три последовательности VL CDR мышиного клона 7A5 (LP7A5_1) к человеческому TRGV9 ранее были приведены в таблице 3 (SEQ ID NO:1-6, соответственно). а последовательности VH и VL мышиного клона 7A5 (LP7A5_1) к человеческому TRGV9 ранее были приведены в таблице 7 (SEQ ID NO:7 и 8, соответственно).

ПРИМЕР 4.2: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ АНТИ-TAA1 MAB

[00408] Мышиный моноклональный клон IgG2a к человеческому TAA1 был доступен на коммерческой основе. Последовательности VH CDR1-3, VL CDR1-3, VH и VL этого клона (данные не показаны) получали, используя процедуру, аналогичную описанной выше для клона 7A5 к TRGV9.

ПРИМЕР 4.3: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/TAA1

[00409] Последовательность вариабельной области клона 7A5 (анти-TRGV9 антитело) и клона TAA1 (анти-TAA1 антитело) использовали для создания биспецифического антитела для исследования в отношении перенаправляемого Т-клетками уничтожения клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Биспецифические антитела VG4 (анти-TRGV9 x TAA1) и VG3 (анти-TRGV9 x Null) получали в виде полноразмерных

антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4. Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонировали в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4 человека, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР, и подтверждали секвенированием. Биспецифические антитела экспрессировали путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка (CHO). Последовательности определенных биспецифических антител, экспрессируемых в клетках CHO, приведены в таблице 16 ниже. Определенные отдельные последовательности тяжелой и легкой цепей антител приведены в таблице 17 ниже.

Таблица 16: Последовательности антител, экспрессируемых в клетках CHO

mAb ID	**Аминокислотная последовательность плеча «выступ» и плеча «впадина»**		**SEQ ID NO:**
Анти-TRGV9_7A5_1 (полу-mAb)	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLQQSGAELARPG ASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQI YPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSL SPGK	78
	Легкая цепь	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMSQSPSSLAVSVG EKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAED LAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	79

Анти-TRGV9_7A5_var17	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGFTFTDHYINWVRQATGQGLEWMG QIYPGSGNTYYNQKFKGRVTMTRDTSISTAYMELSS LRSEDTAVYYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSL SPGK	80
	Легкая цепь	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	81
Анти-TRGV9_7A5_var29	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVQSGAEVKKPG ASVKVSCKASGFTFTDHYINWVRQATGQGLEWMG QIYPGSGNTYYNQKFKGRVTMTRNTSISTAYMELSS LRSEDTAVYYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSL SPGK	82

	Легкая цепь	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLG ERATISCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	83
Анти-TAA1 (полу-mAb)	Тяжелая цепь B	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	-
	Легкая цепь	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	-
Анти-RSV (полу-mAb)	Тяжелая цепь B	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQITLKESGPTLVKPTQ TLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHI YWDDDKRYNPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMD PVDTATYYCARLYGFTYGFAYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	86
	Легкая цепь	METHSQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSPDSLAVSL GERATINCRASQSVDYNGISYMHWYQQKPGQPPKL LIYAASNPESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQIIEDPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	87
Последовательности scFv			

Анти-TRGV9_7A5_var17-scFv	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKGGSEGKSSGSGSE SKSTGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTF TDHYINWVRQATGQGLEWMGQIYPGSGNTYYNQK FKGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARN YGDYTIDFWGQGTSVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	70
Анти-TRGV9_7A5_var29-scFv	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLG ERATISCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKGGSEGKSSGSGSE SKSTGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTF TDHYINWVRQATGQGLEWMGQIYPGSGNTYYNQK FKGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARN YGDYTIDFWGQGTSVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	73
Анти-TAA1-scFv	Тяжелая цепь B	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	-

Анти-Null-scFv	Тяжелая цепь B	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGCAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS YSTPLTFGQGTKVEIKGGGSGGSGGCPPCGGSGGEV QLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYDGIYGELDFW GCGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	88

Таблица 17: Последовательности тяжелой и легкой цепей анти-TRGV9

Антитело	**Тяжелая цепь**	**Легкая цепь**
TRGV9_7A5_1	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCK ASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLE WIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKAT LTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAV YFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:69)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSS QSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPK LLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDF TLTISSVKAEDLAVYYCQQYYRYHTF GTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:24)

TRGV9_ var17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGFTFTDHYINWVRQATGQGLE WMGQIYPGSGNTYYNQKFKGRVT MTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAV YYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:71)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQYYRYHTFGT GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:72)
TRGV9_ var29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGFTFTDHYINWVRQATGQGLE WMGQIYPGSGNTYYNQKFKGRVT MTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAV YYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:74)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQ SVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQYYRYHTFGT GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:75)
TAA1	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА

[00410] Антитела сначала очищали с помощью колонки с протеином A MAB SELECT SURE (GE Healthcare). Колонку уравновешивали ФСБ, pH 7,2, и загружали ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывали 4 объемами колонки ФСБ с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм, объединяли и нейтрализовали до pH 5,0 путем добавления 1% 3 М ацетата натрия, pH 9,0. Биспецифические mAb дополнительно очищали на препаративной колонке для

эксклюзионной хроматографии (ЭХ) SUPERDEX 200 10/300 GL (GE Healthcare), уравновешенной буфером ФСБ. Целостность образца оценивали путем измерения эндотоксина и ДСН-ПААГ в восстановительных и невосстановительных условиях. Конечные концентрации белка составили 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/анти-TAA1 и 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/Null. Конечные уровни ЕЭ анти-TRGV9/анти-TAA1 и анти-TRGV9/Null на основании этих данных составили < 3,0 ЕЭ/мг.

ПРИМЕР 4.4: АКТИВНОСТЬ СВЯЗЫВАНИЯ АНТИ-TAA1 И АНТИ-TRGV9 АНТИТЕЛ НА ЛИНИЯХ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ

[00411] Связывание антител с экспрессирующей TAA1 линией клеток и γδ Т-клетками проводили методом проточной цитометрии. Вкратце, 50000 клеток-мишеней или γδ Т-клеток инкубировали при 4 °C в течение 45 минут с серийными разведениями различных антител. После промывки промывочным буфером (ФСБ+2% ФБС) проводили обнаружение антитела, связанного с клеточной поверхностью, посредством инкубации клеток с меченым PE мышиным вторичным антителом к человеческому IgG1 (Southern Biotech, Birmingham, AL) в течение 30 минут при 4 °C. Клетки промывали промывочным буфером (ФСБ+2% ФБС) и измеряли флуоресценцию окрашенных клеток на проточном цитометре Novocyte. Клетки визуализировали при прямом и боковом рассеянии и исключали дублеты. Для определения фоновой флуоресценции и гейтинга на конкретной популяции не использовали контрольное вторичное антитело. Фоновое значение вычитали из основных образцов для получения значения специфического связывания.

[00412] Как показано на **Фиг. 7**, EC50 для связывания антител к TAA1 (TAA1 mIgG2a, TAA1B1) с экспрессирующими TAA1 линиями клеток Jurkat составило от ~ 1 до 2 нМ. TAA1B1 не демонстрировал какого-либо существенного связывания с контрольной линией клеток ОЛЛ, которая эндогенно экспрессирует неродственный белок (TAA1-NULL), но не экспрессирует TAA1.

[00413] Дополнительные эксперименты по поверхностному плазмонному резонансу (ППР) использовали для определения специфического связывания анти-TAA1 mAb с TAA1. Вкратце, эксперименты ППР проводили в буфере HBSP при 25 °C. Постановка эксперимента была следующей: Козью антимышиную Fc-поверхность иммобилизовали на сенсорном чипе и исследовали связывание посредством захвата мышиного клона mAb к TAA1 человека при различной плотности. Рекомбинантный белок TAA1 (TAA1W16) и неродственный белок (TAA1-NULL-W16) использовали в качестве аналита для связывания в растворе в рамках одноцикловой кинетики. Исходные данные по связыванию обрабатывали путем двойного сравнения, например, пересечения на пустой поверхности чипа. Как показано на **Фиг. 8**, антитела к TAA1 (TAA1 mIgG2a, TAA1B1) специфически связываются с рекомбинантным TAA1 (TAA1W16). TAA1B1 не демонстрировал какого-либо существенного связывания с неродственным белком (TAA1-NULL-W16).

ПРИМЕР 4.5: ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА К TRGV9/TAA1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК JURKAT И ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОК

[00414] На **Фиг. 9** показано фенотипирование Vγ9+ клеток (TAA1B50) от здорового донора, используемых для исследований цитотоксичности биспецифического антитела к TAA1 x Vγ9. На **Фиг. 10** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/TAA1 опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток (TAA1B50) против экспрессирующих TAA1 клеток Jurkat *in vitro*. Обогащенные γδ Т-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой+IL-2+IL-15 в течение 12 суток, совместно культивировали с меченными CFSE клетками Jurkat (мишени) в отношениях Э:М от 0,5:1 до 10:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24-72 часов. Кривые зависимости доза - ответ демонстрируют дозозависимую опосредованную биспецифическими антителами к TRGV9/TAA1 (TAA1 Fab x Vγ9 scFv) γδ Т-клеточную цитотоксичность против экспрессирующих TAA1 клеток Jurkat по сравнению с клетками Jurkat, которые эндогенно не экспрессируют TAA1. Из представленных значений цитотоксичности было вычтено значение исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано выше. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00415] Для дополнительного изучения способности биспецифического антитела Vγ9xTAA1 опосредовать цитотоксичность γδ Т-клеток против клеток Jurkat с γδ Т-клетками от разных доноров, проводили обогащение γδ Т-клеток. В частности, Vγ9Vδ2 Т-клетки от 5 разных доноров (328337, 328676, 327587, 328630, 326287) размножали из общей популяции МКПК в течение 13 суток. Вкратце, МКПК культивировали в присутствии золедроновой кислоты (Sigma, SML0223) (350 нМ, сутки 0-13), rhIL-2 (Miltenyi, 130-097-748) (1000 Е/мл, сутки 0-2, 800 Е/мл, сутки 2-5, 100 Е/мл, сутки 5-13) и rhIL-15 (Miltenyi, 130-095-765) (10 нг/мл, сутки 0-13) в полной среде для роста (RPMI, 10% ТИ ФБС, 1% пенициллин/стрептомицин). На 13 сутки размножения клетки собирали и обогащали с помощью набора для выделения человеческих гамма/дельта Т-клеток EASYSEP™ (Stem Cell Technologies, 19255) в соответствии с инструкциями производителя. После процедуры обогащения клетки высевали в концентрации 1×10^6/мл в полную среду для роста с добавлением 350 нМ золедроновой кислоты, 100 Е/мл IL-2 и 10 нг/мл IL-15 и оставляли в спокойном состоянии на ночь.

[00416] Для анализа уничтожения собирали покоящиеся γδ Т-клетки и определяли количество и жизнеспособность клеток. Клетки-мишени (клетки Jurkat, экспрессирующие TAA1) метили 0,25 мкМ CFSE (Thermo, C34554) в течение 5 мин при комнатной температуре. Клетки промывали 3 раза и определяли количество и жизнеспособность клеток. Анализ уничтожения при соотношении Э:М 1:1 (10^5 эффекторных клеток: 10^5 клеток-мишеней) выдерживали в течение 16 часов в 96-луночном планшете в полной среде для роста в отсутствие золедроновой кислоты и цитокинов. Концентрацию биспецифических молекул к Vγ9xTAA1 корректировали путем предельного разведения с получением конечной концентрации 25 нМ и 50 нМ в конечном объеме 150 мкл/лунка. Через 16 часа клетки собирали и окрашивали коктейлем, содержащим антитела к: CD3

(Biolegend, 300424), Vγ9 (Biolegend, 331310), CD25 (Biolegend, 356142), CD69 (Biolegend, 310930), а также Near-IR (Thermo, L34975) и Fc-блок (BD, 546219). Клетки промывали 3 раза, фиксировали и анализировали методом проточной цитометрии. На **Фиг. 11** проиллюстрирована опосредованная биспецифическим антителом к TRGV9/TAA1 цитотоксичность. Биспецифические антитела к Vγ9xTAA1 в обеих протестированных концентрациях приводили к большему уничтожению во всех пяти популяциях донорских Т-клеток Vγ9Vδ2 по сравнению с добавлением биспецифического антитела к NULL/TAA1 или с отсутствием биспецифического антитела. Дополнительные биспецифические антитела к Vγ9xTAA1 также не были способны уничтожать клетки Jurkat в отсутствие донорских γδ Т-клеток.

ПРИМЕР 5 - МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И TAA2

[00417] Пример 5 основан на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vδ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со структурой TRGV9, а другое плечо связывалось со вторым Т-клеточным опухолеассоциированным антигеном (TAA2), экспрессируемым опухолевыми клетками (например, некоторыми лейкозами и лимфомами). Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 1**.

[00418] Последующие примеры можно разделить на следующие категории: (1) Создание и определение характеристик биспецифических антител, способных связываться с плечом TRGV9, экспрессируемого на γδ Т-клетках, и определенным опухолеассоциированным антигеном (TAA2) (примеры 5.1, 5.2, 5.3 и 5.4); и (2) подтверждение обусловленного биспецифическим антителом уничтожения клеток-мишеней γδ Т-клетками, размноженными *in vitro* (пример 5.5).

ПРИМЕР 5.1: СОЗДАНИЕ АНТИТЕЛА К VG9

[00419] ***Иммуноген.*** В качестве иммуногена использовали рекомбинантный человеческий TCR Vγ9 x Vδ2, слитый с человеческим Fc, последовательность которого приведена в таблице 18.

Таблица 18. Аминокислотная последовательность человеческого рекомбинантного гетеродимерного белка TCR Vγ9 x Vδ2, слитого с человеческим Fc

Название	**ID белка**	**Последовательность**	
Рекомбинантный человеческий [TCR Vg9 x Vd2]-hFc	Цепь Vg9	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAAGHLEQPQISSTKTLSKT ARLECVVSGITISATSVYWYRERPGEVIQFLVSISYDGT VRKESGIPSGKFEVDRIPETSTSTLTIHNVEKQDIATYYC ALWEAQQELGKKIKVFGPGTKLIITDKQLDADVSPKPTI FLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWEEKKSNTI LGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO: 156**
	Цепь Vd2	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAAIELVPEHQTVPVSIGVPA TLRCSMKGEAIGNYYINWYRKTQGNTMTFIYREKDIYG PGFKDNFQGDIDIAKNLAVLKILAPSERDEGSYYCACDT LGMGGEYTDKLIFGKGTRVTVEPRSQPHTKPSVFVMK NGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSG KYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO: 157**

[00420] ***Получение белка иммуногена.*** Экспрессионные плазмиды, кодирующие иммуноген (см. таблицу 18), трансфицировали в клетки CHO в отношении ДНК 1:1. Общее количество ДНК по 750 мл шкале экспрессии составило 750 мкг. Конечный экспрессионный объем составил 1 л после двух подпиток и добавления энхансера. Используя прибор ÄKTAPRIME plus (GE Healthcare Life Sciences) через 7 суток супернатант (1 л) наносили со скоростью потока 5 мл/мин на MABSELECT SURE (GE Life Sciences) с объемом колонки (ОК) 10 мл, предварительно уравновешенной фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 6,8. Неспецифические белки, связывающиеся с материалом колонки, промывали ФСБ с добавлением 500 мМ NaCl, pH 6,8 (5 ОК). Fc-содержащий иммуноген элюировали поэтапно с помощью 40 мМ ацетата натрия, pH 5,0 (5 ОК), pH 4,5 (5 ОК), pH 4,0 (10 ОК), pH 3,5 (5 ОК) и pH 3,0 (5 ОК). Фракции объединяли и наносили (5 мл) со скоростью потока 0,2 мл/мин на колонку HiLoad 16/600 SUPERDEX (GE Healthcare), предварительно уравновешенную ФСБ (pH 6,8). Белок-мишень элюировали, объединяли и анализировали методом ДСН-ПААГ, аналитической ЭХ, и определяли массу исходного вещества с помощью масс-спектрометрии. Чистота по оценкам составила > 99%.

[00421] Антитела создавали, используя технологию трансгенных мышей

ALIVAMAB (Ablexis). Мышей ALIVAMAB иммунизировали рекомбинантным человеческим белком Vγ9/Vδ2 TCR. Лимфоциты экстрагировали из вторичных лимфоидных органов и сливали с линией клеток миеломы мышей FO для создания гибридомы или подвергали сортировке одиночных клеток методом FACS. Скрининг супернатантов гибридомы проводили методом электрохемилюминесценции MSD или FACS в отношении связывания с γδ Т-клетками. Для подтвержденных связывающих клетки молекул проводили изотипирование легкой цепи методом ELISA. После сортировки одиночных клеток проводили скрининг супернатантов методом электрохемилюминесценции MSD в отношении связывания с рекомбинантным человеческим белком Vγ9/Vδ2. Выбирали и секвенировали несколько совпадений с необходимым профилем связывания, как представлено ниже.

[00422] Последовательности CDR некоторых антител к VG9 представлены в таблицах 19-22, а соответствующие области VH и VL представлены в таблицах 23-26, соответственно.

Таблица 19: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9B420-LH	GFTFSNYD	**98**	ISSSSSYI	**99**	ARDVGVTDYYYYGMDV	**100**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9B420-LH	QSVASSY	**101**	GAS	**102**	QQYGSSPPYT	**103**

Таблица 20: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	GDTFNNYA	**107**	IIPFFGTP	**108**	ARPGSGSPDYYYYDMDV	**109**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	QSLVHSDGNTY	**110**	KIS	**111**	MQATQFPLT	**112**

Таблица 21: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_C12	GGTFSSYA	**117**	NIPIFNTA	**118**	VREGTGYSYGLDY	**119**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_C12	QSLIHSDGNTY	**120**	KIS	**121**	MQAKQFPIT	**122**

Таблица 22: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P19_C03	GGSISSGGSY	**127**	IYNSGST	**128**	ARDSNYEWFFDL	**129**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P19_C03	QSVSSY	**130**	DAS	**131**	QQRSNWPLT	**132**

Таблица 23: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9B420-LH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFTFSNYDMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYHCARDVGVTTDYYYYGMDVWGQGTMVTVSS	**104**
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9B420-LH	EIVMTQSPGTLSLSPGDRATLSCRASQSVASSYLAWYQQKPGQSPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPYTFGQGTRLEIK	**105**

Таблица 24: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTFNNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFFGTPDYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSGLRSEDTAVYYCARPGSGSPDYYYYDMDVWGQGTTVTVSS	**113**
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCMQATQFPLTFGGGTKVEIK	**114**

Таблица 25: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи	SEQ ID NO:
VG9SB10SC1087_P18_C12	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVR QAPGQGLEWMGGNIPIFNTANYAQKFQDRVTITADKST STAYMELSSLRSEDTAVYYCVREGTGYSYGLDYWGQG TPVTVSS	123
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_C12	EIVMTQSPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLIHSDGNTYLSW LQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRF4SGSGAGTDFTLK ISRVEAEDVGIYYCMQAKQFPITFGQGTKVDIK	124

Таблица 26: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи	SEQ ID NO:
VG9SB10SC1087_P19_C03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGSYWSWI RQHPGKGLEWIGYIYNSGSTYYNPSLKSRVSMSVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSNYEWFFDLWGPGT LVTVSS	133
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P19_C03	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK	134

[00423] ***Клонирование вариабельной области.*** Для синтеза кДНК использовали как РНК, очищенную с помощью набора QIAGEN (RNEASY Plus Mini Kit), так и лизат В-клеток, используя набор для синтеза кДНК Smarter (Clontech, Mount View, CA). Для облегчения синтеза кДНК использовали oligodT для инициации обратной транскрипции всех матричных РНК с последующим «5'-кэпированием» олигонуклеотидом SMARTER IIA. Последующую амплификацию фрагментов VH и VL проводили, используя двухэтапную ПЦР-амплификацию с 5' праймерами, нацеленными на кэп Smarter IIA, и 3' праймерами, нацеленными на консенсусные области в CH1. Вкратце, каждые 50 мкл ПЦР-реакции состоят из 20 мкМ смесей прямых и обратных праймеров, 25 мкл предварительной смеси ДНК-полимеразы PRIMESTAR MAX (Clontech), 2 мкл неочищенной кДНК и 21 мкл дважды дистиллированной H_2O. Программа циклинга начиналась с 94°C в течение 3 мин, затем 35 циклов (94°C в течение 30 с, 55°C в течение 1 мин, 68°C в течение 1 мин) и

завершалась на 72°C в течение 7 мин. Второй раунд ПЦР проводили с VL и VH праймерами 2-го раунда, содержащими комплементарные 15 п. о. удлинения, которые «перекрывают» соответствующие области в соответствующем материнском векторе Lonza (VH и VL). Второй раунд ПЦР проводили по следующей схеме: 94°C в течение 3 мин; 35 циклов (94°C в течение 30 с, 55°C в течение 1 мин, 68°C в течение 1 мин) и завершение на 72°C в течение 7 мин. Набор для клонирования IN-FUSION® HD (Clonetech, U.S.A.) использовали для направленного клонирования гена VL в вектор Lonza huIgK или лямбда и гена VH в вектор Lonza huIgG1. Для облегчения клонирования с помощью IN-FUSION® HD продукты ПЦР обрабатывали усилителем клонирования перед клонированием с помощью IN-FUSION HD. Клонирование и трансформацию проводили в соответствии с протоколом производителя (Clonetech, U.S.A.). ДНК Mini-prep подвергали секвенированию по Сэнгеру для подтверждения получения полных фрагментов V-генов.

ПРИМЕР 5.2: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ АНТИ-TRGV9 MAB

[00424] Мышиный IgG1 к человеческому Т-клеточному рецептору TRGV9, клон B3, был доступен на коммерческой основе. Приготовление образцов и анализ ЖХ-МС/МС проводились RAPID NOVOR (ON, Canada). Готовили двадцать одно расщепление в растворе и в геле, используя шесть разных ферментов (пепсин, трипсин, химотрипсин, Asp N, Lys C, Glu C). Расщепления для образца в растворе обрабатывали посредством дисульфидного восстановления, алкилирования и после этого - ферментативного расщепления. Каждое расщепление содержит пептиды из всех цепей иммуноглобулина. Расщепления в геле готовили для цепей иммуноглобулина после разделения в геле. Образец обрабатывали посредством дисульфидного восстановления, разделения в геле, дегликозилирования, дисульфидного восстановления второй раз, алкилирования и последующего расщепления. Расщепления анализировали методом ЖХ-МС/МС, используя масс-спектрометры THERMO-FISHER Q EXACTIVE™, ORBITRAP FUSION™. характеристики пептидов получали по данным ЖХ-МС/МС, используя секвенирование *de novo* пептидов, а затем собирали в последовательности антител.

[00425] Три последовательности VH CDR и три последовательности VL CDR клона B3 Vγ9 к человеческому Т-клеточному рецептору приведены в таблице 27 (SEQ ID NO:89-94, соответственно). а последовательности VH и VL клона B3 Vγ9 к человеческому Т-клеточному рецептору приведены в таблице 28 (SEQ ID NO:95 и 96, соответственно).

Таблица 27: Последовательности CDR клона B3 мышиного Vγ9 к человеческому TCR

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	GFTFSSNY	**89**	IHGGTGGI	**90**	ARRGYGAWFAY	**91**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	ENIHNY	**92**	NAK	**93**	QHFWSYPLT	**94**

Таблица 28: Последовательности тяжелой и легкой цепей клона B3 мышиного Vγ9 к человеческому TCR.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи** (от VG9B2)	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	QGQMQQSGAELVKPGASVKLSCKTSGFTFSSNYISWLKQKPGQSLEWIAWIHGGTGGIGYNQKFTGKAQLTVDTSSTTAYMQFSSLTTEDSAIYYCARRGYGAWFAYWGQGTLVTVSA	**95**
	Аминокислотная последовательность легкой цепи (от VG9B2)	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGNYYCQHFWSYPLTFGAGTKLELK	**96**

[00426] Два антитела (VG9B2) экспрессировали в клетках CHO-Expi. Очищенное химерное человеческое IgG1 mAb (с молчащим Fc) демонстрировало связывание с человеческими γδ Т-клетками, проявляя специфичность к TCR Vγ9, как показано на **Фиг. 12** (левая панель).

ПРИМЕР 5.3: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ АНТИ-TAA2 MAB

[00427] Получали и секвенировали клон анти-TAA2 (данные не показаны).

ПРИМЕР 5.4: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/TAA2

[00428] Последовательность вариабельной области антител к TRGV9 и TAA2 использовали для создания биспецифического человеческого антитела IgG1 для исследования в отношении перенаправляемого Т-клетками уничтожения клеток H929, которые экспрессируют TAA2. Сводные данные по клонам Vγ9 и TAA2 приведены в таблице 29.

Таблица 29. Сводные данные по клонам Vγ9 и TAA2

		B №
i.	VG9B420-LH-scFv полу-Ab	TAA2V9B101
ii.	VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab полу-Ab	TAA2V9B100
iii.	VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab полу-Ab	TAA2V9B101
iv.	TAA2	Не показано
v.	VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab полу-Ab	TAA2V9B103

[00429] Биспецифические антитела получали в виде антител Fab (Vg9) x scFv (TAA2) и scFv (Vg9) x Fab (TAA2) в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG1 с молчащим Fc. Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонировали в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG1 человека, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР, и подтверждали секвенированием. Биспецифические антитела экспрессировали путем временной

трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка.

[00430] Последовательности биспецифических антител, экспрессируемых в клетках CHO, приведены в таблице 30 ниже.

Таблица 30: Последовательности антител, экспрессируемых в клетках CHO

mAb ID	**Аминокислотная последовательность плеча «выступ» и плеча «впадина»**		**SEQ ID NO:**
TAA2-Fab (полу-mAb)	Тяжелая цепь B TAA2V9B71	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	-
	Легкая цепь TAA2V9B71	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	-
VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab (полу-mAb)	Тяжелая цепь A TAA2V9B100	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKASGDTFNNYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPFFGTPDYAQKFQGRVTITADKSTS TAYMELSGLRSEDTAVYYCARPGSGSPDYYYY DMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	150
	Легкая цепь A TAA2V9B100	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQTPLSSPV TLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPG QPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKI NRVEAEDVGVYYCMQATQFPLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	151
VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab (полу-mAb)	Тяжелая цепь A TAA2V9B101	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGNIPIFNTANYAQKFQDRVTITADKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCVREGTGYSYGLDY WGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK	152

	Легкая цепь A TAA2V9B101	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVMTQSPLSSPV TLGQPASISCRSSQSLIHSDGNTYLSWLQQRPG QPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKIS RVEAEDVGIYYCMQAKQFPITFGQGTKVDIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	153
VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab (полу-mAb)	Тяжелая цепь A TAA2V9B103	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLV KPSQTLSLTCTVSGGSISSGGSYWSWIRQHPGK GLEWIGYIYNSGSTYYNPSLKSRVSMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSNYEWFFDL WGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK	154
	Легкая цепь A TAA2V9B103	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVMTQSPATLSL SPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	155
Последовательности scFv			
Vg9-B3-LH-scFv (полу-mAb)	Тяжелая цепь A TAA2V9B106	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPASLS ASVGETVTITCRASENIHNYLAWYQQKQGKSP QLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINS LQPEDFGNYYCQHFWSYPLTFGAGTKLELKGG SEGKSSGSGSESKSTGGSQGQMQQSGAELVKP GASVKLSCKTSGFTFSSNYISWLKQKPGQSLEW IAWIHGGTGGIGYNQKFTGKAQLTVDTSSTTA YMQFSSLTTEDSAIYYCARRGYGAWFAYWGQ GTLVTVSAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 97

VG9B420-LH-scFv (полу-mAb)	Тяжелая цепь A TAA2V9B71	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVMTQSPGTLSL SPGDRATLSCRASQSVASSYLAWYQQKPGQSP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSSPPYTFGQGTRLEIKGGSE GKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGS LRLSCSASGFTFSNYDMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYHCARDVGVTTDYYYYGMD VWGQGTMVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	SEQ ID NO: 106
TAA2-scFv (полу-mAb)	Тяжелая цепь B TAA2V9B101	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	-

Таблица 31: Последовательности тяжелой и легкой цепей анти-TRGV9 и анти-TAA2

Антитело	**Тяжелая цепь**	**Легкая цепь**
VG9SB10SC1087_P18_D08	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GDTFNNYAISWVRQAPGQGLEWMG GIIPFFGTPDYAQKFQGRVTITADKS TSTAYMELSGLRSEDTAVYYCARPG SGSPDYYYYDMDVWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO:115)	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQ SLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLI YKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLK INRVEAEDVGVYYCMQATQFPLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:116)
VG9SB10SC1087_P18_C12	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG GNIPIFNTANYAQKFQDRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVREG TGYSYGLDYWGQGTPVTVSSASTK GPSVTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA	EIVMTQSPLSSPVTLGQPASISCRSSQ SLIHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLI YKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLK ISRVEAEDVGIYYCMQAKQFPITFGQ GTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV

	PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFA LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:125)	DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:126)
VG9SB10 SC1087_P 19_C03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS GGSISSGGSYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYNSGSTYYNPSLKSRVSMSVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD SNYEWFFDLWGPGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY VYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:135)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC (SEQ ID NO:136)
TAA2	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НЕ ПРИВЕДЕНА

[00431] Антитела сначала очищали с помощью колонки с протеином A MABSELECT SURE (GE Healthcare). Колонку уравновешивали ФСБ, pH 7,2, и загружали ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывали 4 объемами колонки ФСБ с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм, объединяли и нейтрализовали до pH 5,0 путем добавления 1% 3 М ацетата натрия, pH 9,0. Биспецифические mAb дополнительно очищали на препаративной колонке для эксклюзионной хроматографии (ЭХ) SUPERDEX 200 10/300 GL (GE Healthcare), уравновешенной буфером ФСБ. Целостность образца оценивали путем измерения эндотоксина (< 3,0 ЭЕ/мг), ДСН-ПААГ в восстановительных и невосстановительных условиях, ЭХ и оценивали массу исходного вещества с помощью МС.

ПРИМЕР 5.5: ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА К TRGV9/TAA2 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК H929 И ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОК

[00432] На каждой из **Фиг. 12-16** показано, что биспецифические антитела к

TRGV9/TAA2 связывают γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против TAA2-экспрессирующих клеток H929 *in vitro* (правая панель). Для анализа связывания использовали обогащенные γδ Т-клетки и инкубировали образцы в течение 1 часа при 37 °C перед измерениями. Для анализа уничтожения размноженные γδ Т-клетки (эффекторы) культивировали совместно с H929 в отношении Э:М 5:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 72 часов при 37 °C. Биспецифические конструкции тестировали по 11-точечной титрационной кривой с серией 3-кратных разведений, начиная с концентрации антитела 50 нМ. В качестве эффекторных клеток использовали человеческие пан-Т-клетки, как это было сделано ранее (см. выше). В качестве клеток-мишеней использовали линию опухолевых клеток H929-WT. Кривые доза - ответ показывают дозозависимую опосредованную биспецифическим антителом к TRGV9/TAA2 γδ Т-клеточную цитотоксичность против экспрессирующих TAA2 клеток H929. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

* * * * *

[00433] Специалистам в данной области будет понятно, что в варианты осуществления, описанные выше, можно вносить изменения без отступления от общей концепции изобретения. Таким образом, следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, но предполагается, что оно охватывает модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения, определяемых настоящим описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, которое связывается с гамма-переменной 9 Т-клеточного рецептора (TRGV9), где антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL).

2. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую определяющую комплементарность область VH (CDR) 1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

3. Антитело по п. 2, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

4. Антитело по п. 2, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

5. Антитело по п. 2, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

6. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

7. Антитело по п. 6, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35.

8. Антитело по п. 6, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

9. Антитело по п. 6, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

10. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

11. Антитело по п. 10, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

12. Антитело по п. 10, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

13. Антитело по п. 10, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

14. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

15. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

16. Антитело по п. 14 или п. 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

17. Антитело по п. 14 или п. 15, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

18. Антитело по п. 14 или п. 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

19. Антитело по п. 14 или п. 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

20. Антитело по п. 14 или п. 15, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

21. Антитело по п. 14 или п. 15, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

22. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103.

23. Антитело по п. 22, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104.

24. Антитело по п. 22, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

25. Антитело по п. 22, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

26. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112.

27. Антитело по п. 26, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113.

28. Антитело по п. 26, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

29. Антитело по п. 26, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

30. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122.

31. Антитело по п. 30, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123.

32. Антитело по п. 30, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

33. Антитело по п. 30, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

34. Антитело по п. 1, которое содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID

NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

35. Антитело по п. 34, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133.

36. Антитело по п. 34, которое содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

37. Антитело по п. 34, которое содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

38. Антитело по любому из пп. 1-37, в котором TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

39. Антитело по любому из пп. 1-38, которое представляет собой гуманизированное антитело.

40. Антитело по любому из пп. 1-39, которое представляет собой антитело IgG.

41. Антитело по п. 40, которое IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

42. Антитело по любому из пп. 1-41, которое является многовалентным.

43. Антитело по п. 42, которое способно связывать по меньшей мере три антигена.

44. Антитело по п. 42, которое способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

45. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-44.

46. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 45.

47. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 45.

48. Набор, содержащий вектор по п. 45 и упаковку для него.

49. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-44 и фармацевтически приемлемый носитель.

50. Способ получения фармацевтической композиции по п. 49, включающий объединение антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

51. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом по любому из пп. 1-44.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

53. Биспецифическое антитело, содержащее:

(a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и

(b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9.

54. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен

содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

55. Биспецифическое антитело по п. 54, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

56. Биспецифическое антитело по п. 54, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

57. Биспецифическое антитело по п. 54, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

58. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

59. Биспецифическое антитело по п. 58, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

60. Биспецифическое антитело по п. 58, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

61. Биспецифическое антитело по п. 58, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

62. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

63. Биспецифическое антитело по п. 62, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35.

64. Биспецифическое антитело по п. 62, в котором первый связывающий домен

содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

65. Биспецифическое антитело по п. 62, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

66. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

67. Биспецифическое антитело по п. 66, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

68. Биспецифическое антитело по п. 66, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

69. Биспецифическое антитело по п. 66, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

70. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

71. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

72. Биспецифическое антитело по п. 70 или п. 71, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

73. Биспецифическое антитело по п. 70 или п. 71, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

74. Биспецифическое антитело по п. 70 или п. 71, в котором первый связывающий

домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

75. Биспецифическое антитело по п. 70 или п. 71, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

76. Биспецифическое антитело по п. 70 или п. 71, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

77. Биспецифическое антитело по п. 70 или п. 71, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

78. Биспецифическое антитело по п. 53, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91; и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94.

79. Биспецифическое антитело по п. 78, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95.

80. Биспецифическое антитело по п. 78, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

81. Биспецифическое антитело по п. 78, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

82. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103.

83. Биспецифическое антитело по п. 82, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104.

84. Биспецифическое антитело по п. 82, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

85. Биспецифическое антитело по п. 82, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

86. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен

содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112.

87. Биспецифическое антитело по п. 86, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113.

88. Биспецифическое антитело по п. 86, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

89. Биспецифическое антитело по п. 86, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

90. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122.

91. Биспецифическое антитело по п. 90, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123.

92. Биспецифическое антитело по п. 90, в котором первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

93. Биспецифическое антитело по п. 90, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

94. Биспецифическое антитело по п. 53, в котором первый связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

95. Биспецифическое антитело по п. 94, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133.

96. Биспецифическое антитело по п. 94, в котором первый связывающий домен

содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

97. Биспецифическое антитело по п. 94, в котором первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

98. Биспецифическое антитело по любому из пп. 53-97, в котором второй мишенью является раковый антиген, находящийся на поверхности раковой клетки.

99. Биспецифическое антитело по п. 98, в котором антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген, опухолеассоциированный антиген или неоантиген.

100. Биспецифическое антитело по любому из пп. 53-99, в котором второй мишенью является CD123.

101. Биспецифическое антитело по п. 100, в котором второй связывающий домен содержит:

(i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и

(ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14.

102. Биспецифическое антитело по п. 101, в котором второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15.

103. Биспецифическое антитело по п. 101, в котором второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

104. Биспецифическое антитело по п. 101, в котором второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

105. Биспецифическое антитело по любому из пп. 53-104, в котором TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

106. Биспецифическое антитело по любому из пп. 53-104, в котором TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки, а второй мишенью является раковый антиген, экспрессируемый на поверхности раковой клетки.

107. Биспецифическое антитело по п. 106, в котором уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности раковой клетки.

108. Биспецифическое антитело по любому из пп. 53-107, в котором первый связывающий домен является гуманизированным, второй связывающий домен является гуманизированным или как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными.

109. Биспецифическое антитело по любому из пп. 53-108, в котором биспецифическое антитело представляет собой антитело IgG.

110. Биспецифическое антитело по п. 109, которое IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

111. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из пп. 53-110 и фармацевтически приемлемый носитель.

112. Способ направления γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к раковой клетке, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из пп. 53-110, где приведение в контакт направляет γδ Т-клетку к раковой клетке.

113. Способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с биспецифическим антителом по любому из пп. 53-110, где приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что раковые клетки находятся в присутствии γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

115. Способ элиминации раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому из пп. 53-110.

116. Способ по п. 115, отличающийся тем, что субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта.

117. Способ по п. 115 или п. 116, отличающийся тем, что субъект является человеком.

118. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из пп. 53-110.

119. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом

(A) HC1 содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

a LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого

антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена;

(B) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена;

(C) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена;

(D) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена;

(E) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена;

(F) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена;

(G) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена; или

(H) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

120. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 119, в которых

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134.

121. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 120, в которых

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

122. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-121, в которых сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

123. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-122, в которых сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

124. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 123, в которых связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

125. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-124, в которых HC1 и LC1 являются гуманизированными.

126. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-125, в которых HC2 и LC2 связываются с CD123.

127. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-126, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

128. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-127, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

129. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-128, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в

отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

130. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 129, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

131. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 129, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

132. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 129-131, в которых EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

133. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 132, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

134. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 133, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

135. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 134, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

136. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 119-135, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются многовалентными.

137. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 136, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

138. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 136, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

139. Выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или го антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2,

при этом HC1 и LC1 образуют сайт связывания для первого антигена на γδ Т-клетке и

при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

140. Биспецифическое антитело, содержащее: первый компонент, способный специфически связывать гамма-цепь Т-клеточного рецептора; и второй компонент, способный специфически связывать молекулу-мишень, отличную от гамма-цепи Т-клеточного рецептора.

141. Способ получения молекулы, способной специфически связывать более одной молекулы-мишени, включающий: этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора; этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью; и этап выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и молекулой-мишенью.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью, повторяют n раз и дополнительно включены n этапов выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

143. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

a. HC1;

b. HC2

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом

(A) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9;

(B) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9;

(C) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9;

(D) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9;

(E) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9;

(F) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9;

(G) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9; или

(H) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9; и

при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123.

144. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 143, в которых

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134.

145. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 144, в которых

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

146. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-145, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16.

147. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 146, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

148. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-147, в которых TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

149. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 145-148, в которых CD123 находится на поверхности опухолевой клетки или CD34+ стволовой клетки.

150. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-149, в которых связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание CD123, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

151. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-150, в которых HC1 и LC1 являются гуманизированными.

152. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-151, в которых HC2 и LC2 являются

гуманизированными.

153. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-152, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

154. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-153, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

155. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 143-154, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

156. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 155, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

157. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 155, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

158. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 155-157, в которых EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

159. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 158, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

160. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 159, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

161. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 160, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

162. Способ получения выделенного биспецифического антитела к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 143-161, включающий культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, в условиях, обеспечивающих получение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и выделение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

163. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его связывающий антигенный эпитоп фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его

связывающий антигенный эпитоп фрагмент содержит сайт связывания для первого антигена и сайт связывания для второго антигена, где сайт связывания для первого антигена связывает эпитоп TRGV9 на γδ Т-клетке, а сайт связывания для второго антигена связывает эпитоп второго антигена на поверхности клетки-мишени, при этом связывание эпитопа TRGV9 на γδ Т-клетке и связывание эпитопа второго антигена на клетке-мишени приводит к уничтожению клетки-мишени.

164. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, в которых выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом

(A) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(B) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(C) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(D) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(E) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(F) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(G) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена; или

(H) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена; и

и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена.

165. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 164, в которых

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1

содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134.

166. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 165, в которых

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

167. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 164-166, в которых HC1 и LC1 являются гуманизированными.

168. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 164-167, в которых HC2 и LC2 связываются с эпитопом CD123.

169. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 168, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью

SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16.

170. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 169, в которых HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

171. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 163-170, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

172. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 163-171, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

173. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 163-172, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

174. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 173, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

175. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 174, в которых биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

176. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 173-175, в которых EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

177. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 176, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

178. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 177, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

179. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 178, в которых отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

180. Выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент содержит сайт связывания для эпитопа первого антигена и сайт связывания для эпитопа второго антигена, где сайт связывания для эпитопа первого антигена связывает первый антиген на γδ Т-клетке, а сайт связывания для эпитопа

второго антигена связывает эпитоп второго антигена на поверхности клетки-мишени, при этом связывание эпитопа первого антигена на γδ Т-клетке и связывание эпитопа второго антигена на клетке-мишени приводит к уничтожению клетки-мишени.

181. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом

(A) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(B) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(C) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(D) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(E) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(F) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(G) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена; или

(H) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена; и

при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

182. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 181, в которой

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1

содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134.

183. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 182, в которой

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

184. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-183, в которой сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

185. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-184, в которой сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

186. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

187. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-186, в которой HC1 и LC1 являются гуманизированными.

188. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-187, в которой HC2 и

LC2 связываются с CD123.

189. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-188, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

190. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-189, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

191. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-190, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

192. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 191, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

193. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 191, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

194. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 191-193, в которой EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней ОМЛ Kasumi3.

195. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 194, в которой отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

196. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 195, в которой отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

197. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 196, в которой отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

198. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-197, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются многовалентными.

199. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 198, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

200. Выделенная нуклеиновая кислота по п. 198, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

201. Вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по любому из пп. 181-200.

202. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 201.

203. Набор, содержащий вектор по п. 201 и упаковку для него.

204. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, где выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

где HC1 связана с LC1, а HC2 связана с LC2, и при этом

(A) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

i. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно,

ii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно,

iii. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, или

iv. SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(B) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(C) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(D) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(E) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(F) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена;

(G) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена; или

(H) HC1 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно,

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена; и

при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена,

и фармацевтически приемлемый носитель.

205. Фармацевтическая композиция по п. 204, в которой

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95%

идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134.

206. Фармацевтическая композиция по п. 205, в которой

(A) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(B) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66;

(C) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68;

(D) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96;

(E) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105;

(F) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114;

(G) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124; или

(H) HC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

207. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 204-206, в которой сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

208. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 204-207, в которой сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

209. Фармацевтическая композиция по п. 208, в которой связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

210. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 204-209, в которой HC1 и LC1 являются гуманизированными.

211. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 204-210, в которой HC2 и LC2 связываются с CD123.

212. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 204-211, в которой биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

213. Способ направления Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки к раковой клетке,

включающий приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из пп. 204-212, где приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией направляет Vγ9-экспрессирующую γδ Т-клетку к раковой клетке.

214. Способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией по любому из пп. 204-212, где приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

215. Способ по п. 214, отличающийся тем, что раковая клетка находится в присутствии Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки при контакте с биспецифическим антителом к TRGV9 или его антигенсвязывающим фрагментом.

216. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

a. идентификацию субъекта, нуждающегося в лечении рака; и

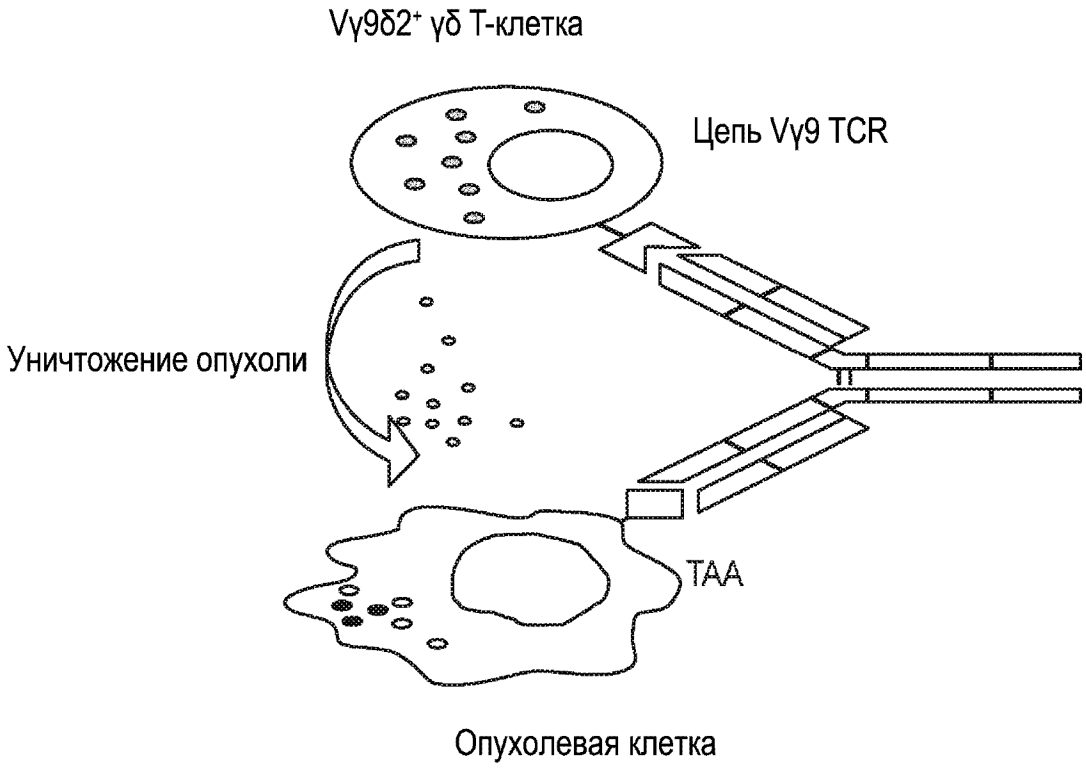
b. введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 204-212,

где введение фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту обеспечивает лечение рака у субъекта.

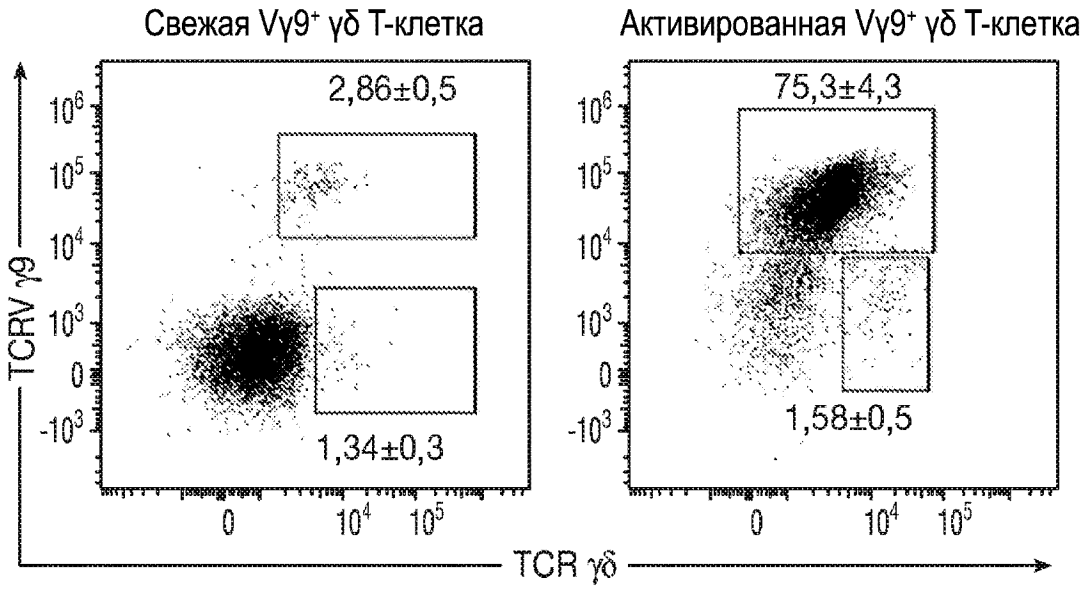
217. Способ активации Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки, включающий приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из пп. 204-212, где приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клеткой.

218. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 204-212, включающий объединение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

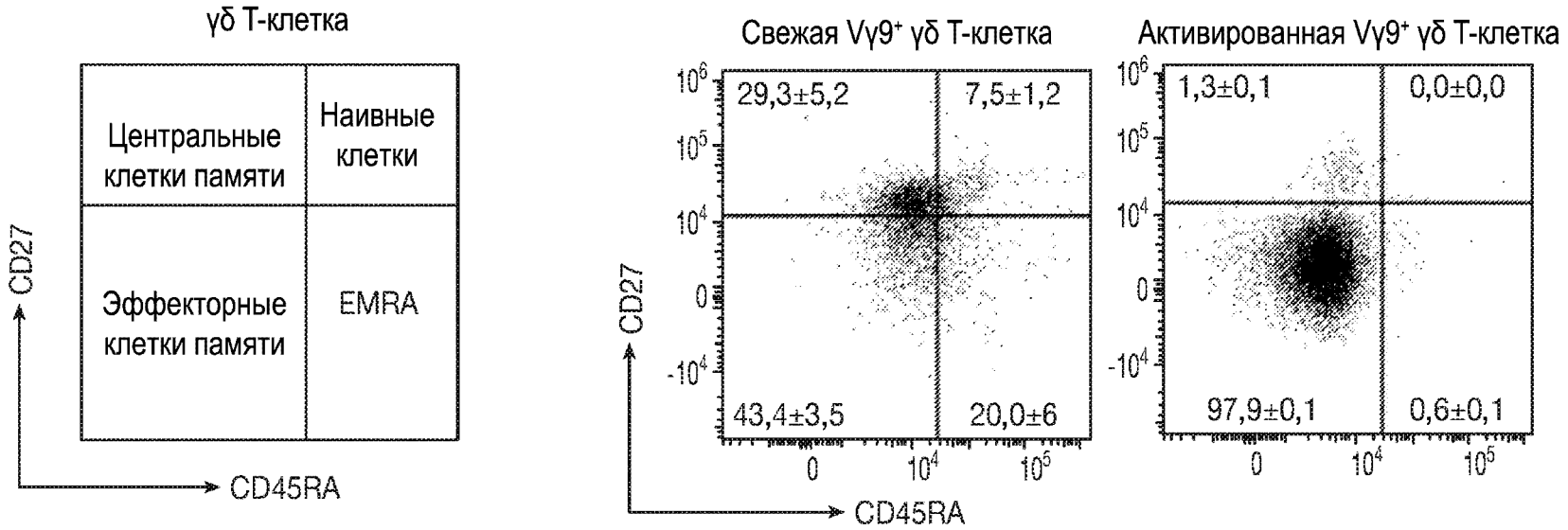
По доверенности


Vγ9δ2+ γδ Т-клетка
Цепь Vγ9 TCR
Уничтожение опухоли
TAA
Опухолевая клетка

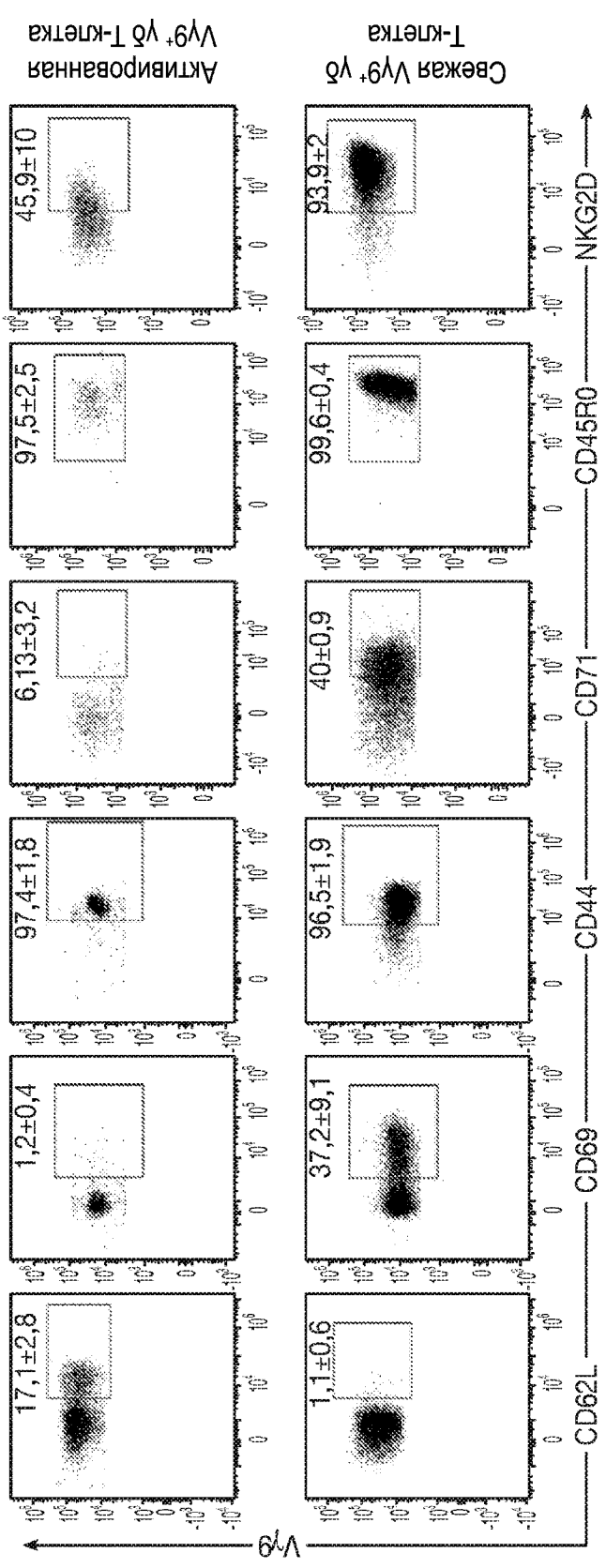
ФИГ. 1


Свежая Vγ9⁺ γδ Т-клетка
Активированная Vγ9⁺ γδ Т-клетка
2,86±0,5
1,34±0,3
75,3±4,3
1,58±0,5
TCRV γ9
TCR γδ
10⁶
10⁵
10⁴
10³
0
-10³
0
10⁴
10⁵

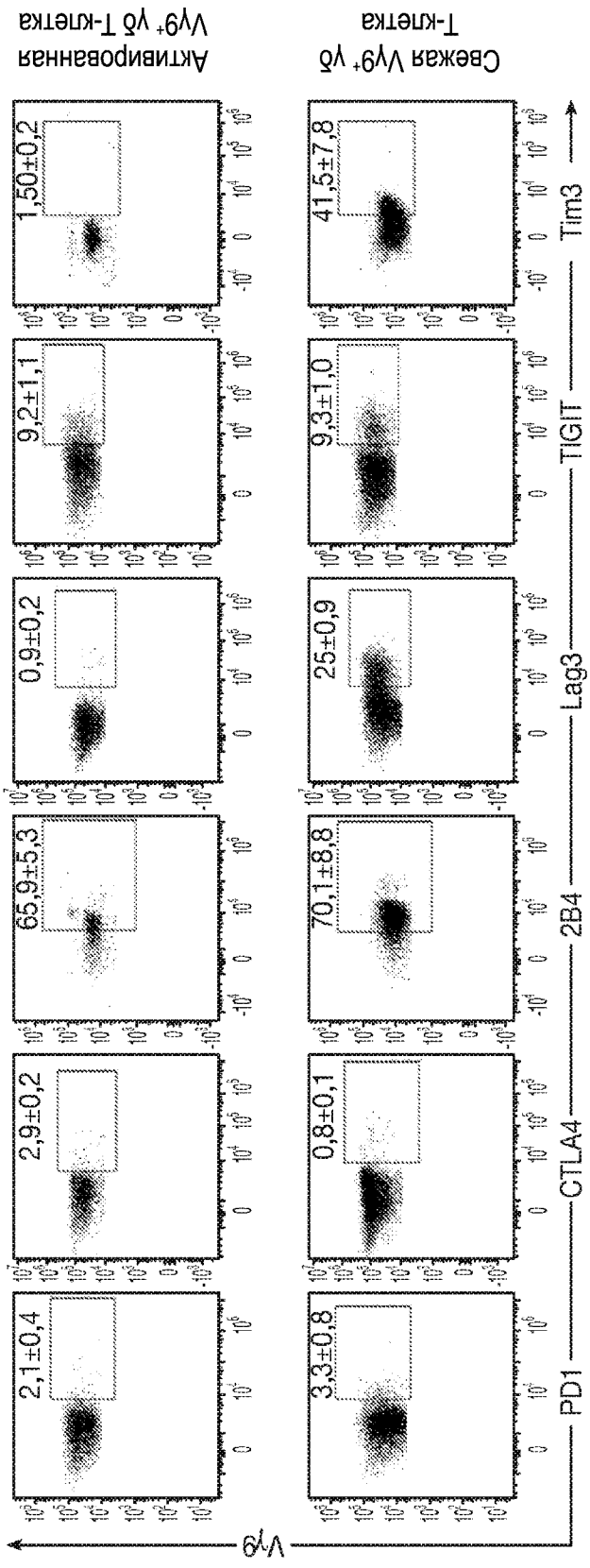
ФИГ. 2


γδ Т-клетка
Центральные клетки памяти
Наивные клетки
Эффекторные клетки памяти
EMRA
CD27
CD45RA
Свежая Vγ9⁺ γδ Т-клетка
Активированная Vγ9⁺ γδ Т-клетка
29,3±5,2
7,5±1,2
43,4±3,5
20,0±6
1,3±0,1
0,0±0,0
97,9±0,1
0,6±0,1
10⁶
10⁵
10⁴
0
-10⁴
10⁴
10⁵

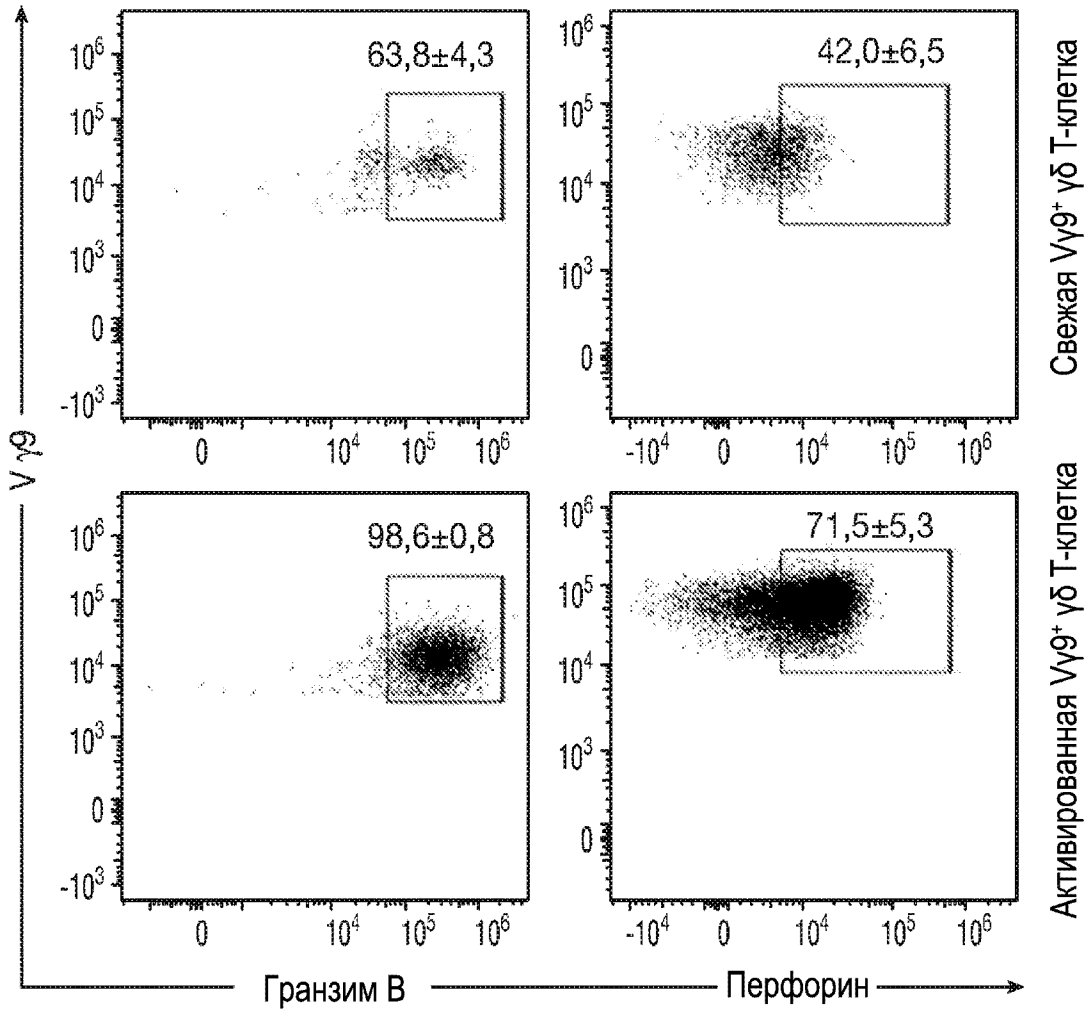
ФИГ. 3А


Свежая Vγ9+ γδ Т-клетка
Активированная Vγ9+ γδ Т-клетка
17,1±2,8
1,2±0,4
97,4±1,8
6,13±3,2
97,5±2,5
45,9±10
1,1±0,6
37,2±9,1
96,5±1,9
40±0,9
99,6±0,4
93,9±2
Vγ9
CD62L
CD69
CD44
CD71
CD45R0
NKG2D

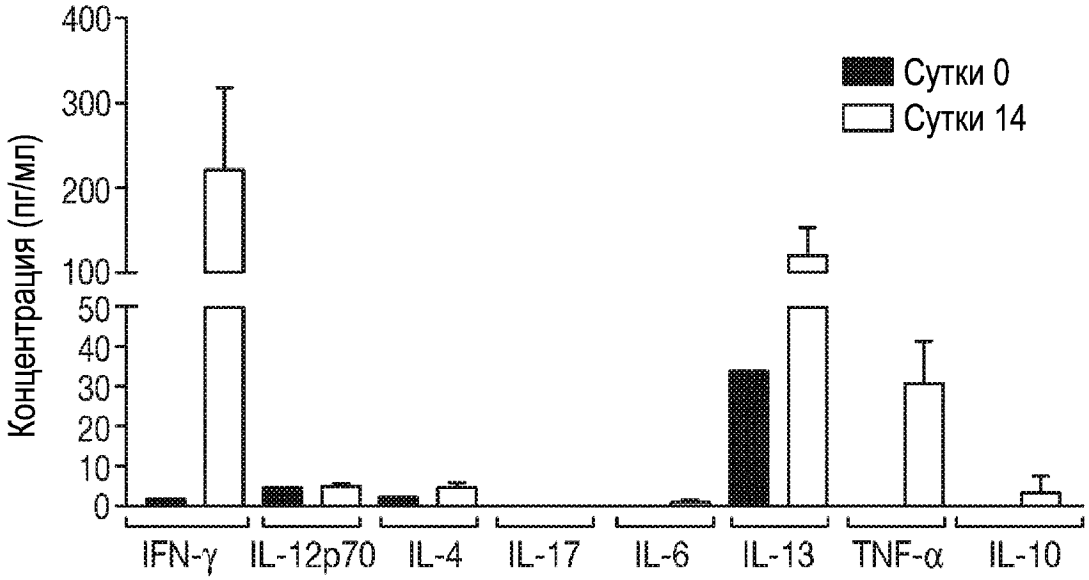
ФИГ. 3В


Свежая Vγ9+ γδ Т-клетка
Активированная Vγ9+ γδ Т-клетка
Vγ9
PD1
CTLA4
2B4
Lag3
TIGIT
Tim3
2,1±0,4
2,9±0,2
65,9±5,3
0,9±0,2
9,2±1,1
1,50±0,2
3,3±0,8
0,8±0,1
70,1±8,8
25±0,9
9,3±1,0
41,5±7,8

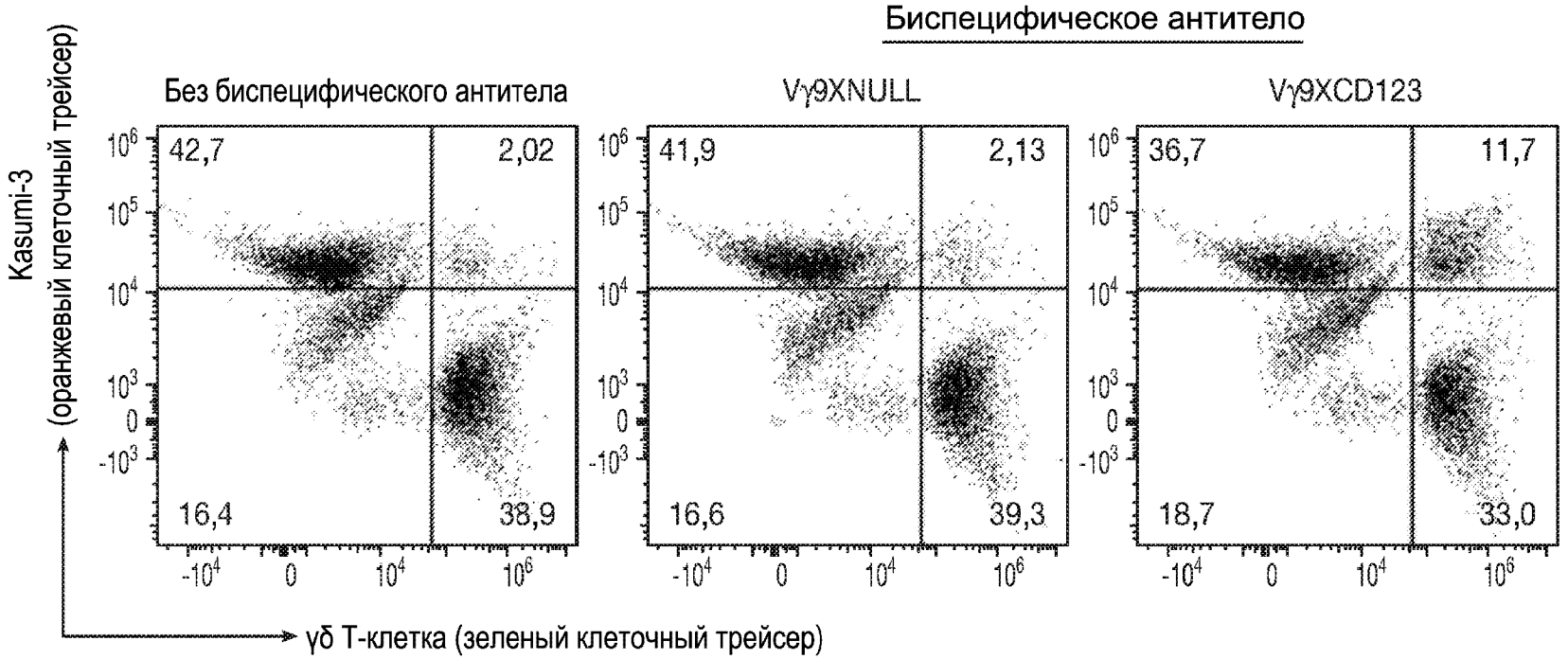
ФИГ. 3С


63,8±4,3
42,0±6,5
98,6±0,8
71,5±5,3
Vγ9
Гранзим B
Перфорин
Свежая Vγ9⁺ γδ Т-клетка
Активированная Vγ9⁺ γδ Т-клетка

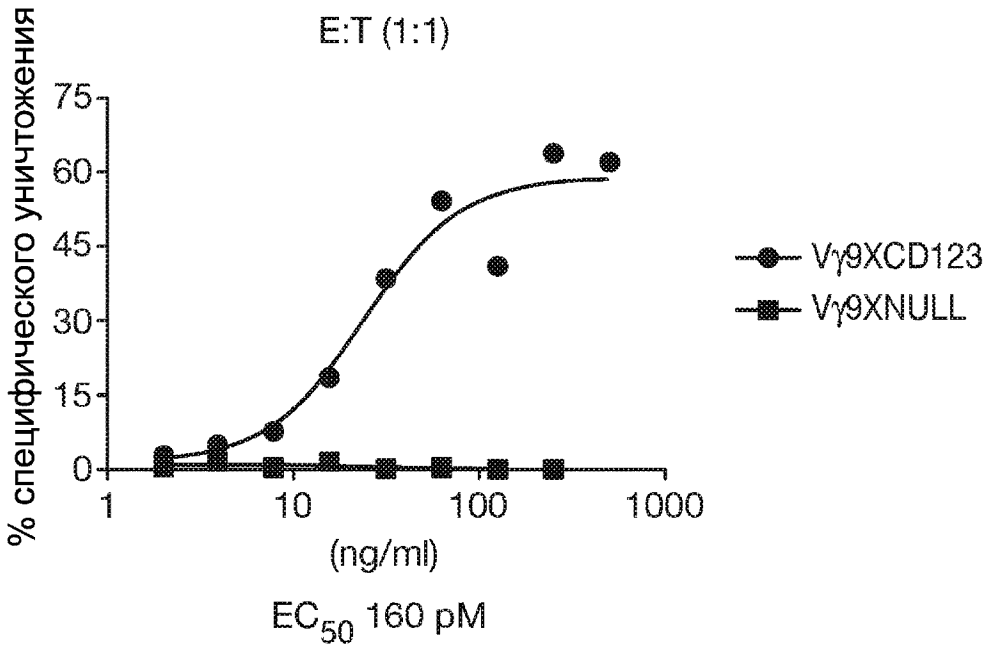
ФИГ. 3D


Концентрация (пг/мл)
400
300
200
100
50
40
30
20
10
0
Сутки 0
Сутки 14
IFN-γ
IL-12p70
IL-4
IL-17
IL-6
IL-13
TNF-α
IL-10

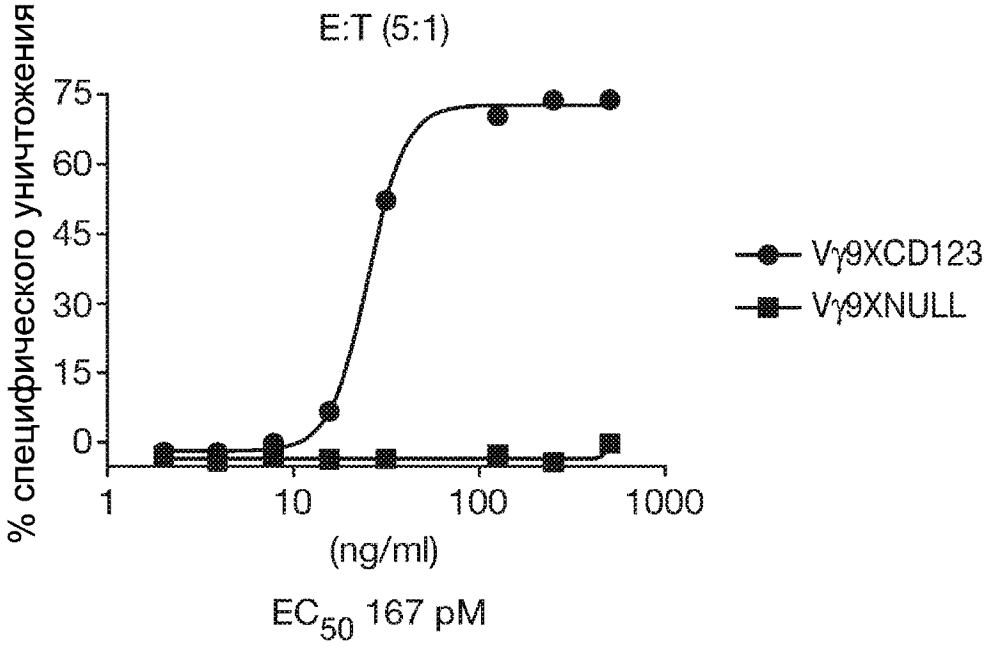
ФИГ. 3E


Биспецифическое антитело
Без биспецифического антитела
Vγ9XNULL
Vγ9XCD123
Kasumi-3
(оранжевый клеточный трейсер)
42,7
2,02
16,4
38,9
41,9
2,13
16,6
39,3
36,7
11,7
18,7
33,0
γδ Т-клетка (зеленый клеточный трейсер)

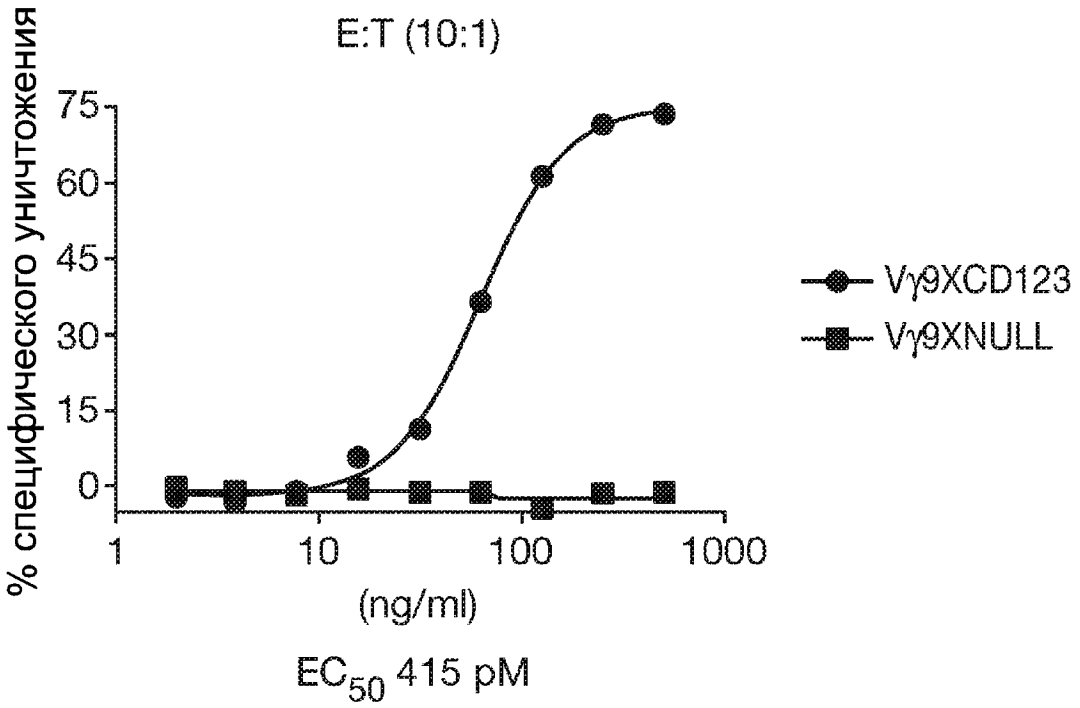
ФИГ. 4


E:T (1:1)
% специфического уничтожения
75
60
45
30
15
0
1
10
100
1000
(ng/ml)
Vγ9XCD123
Vγ9XNULL
EC50 160 pM

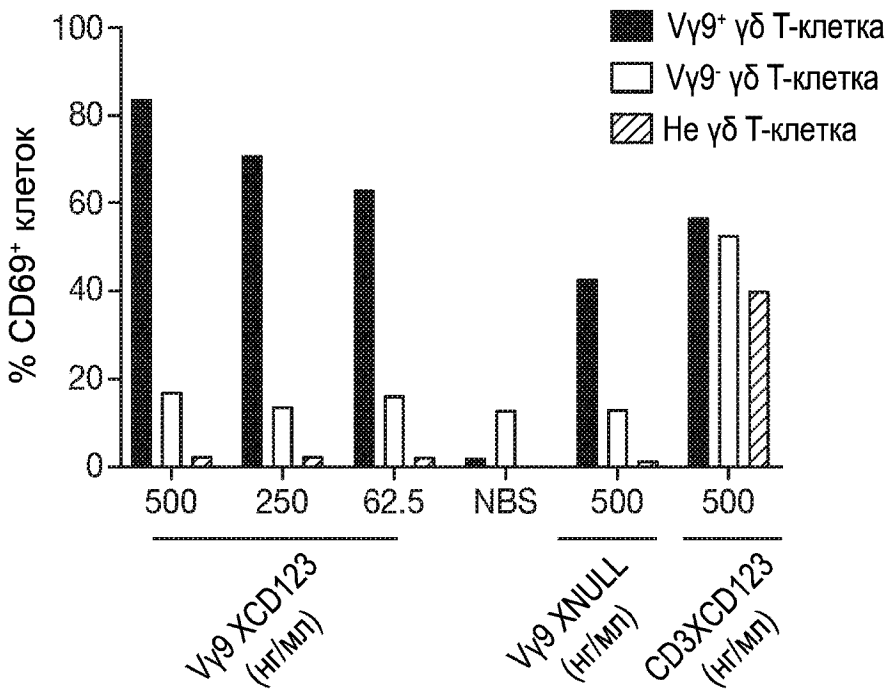
ФИГ. 5A


E:T (5:1)
% специфического уничтожения
75
60
45
30
15
0
1
10
100
1000
(ng/ml)
Vγ9XCD123
Vγ9XNULL
EC50 167 pM

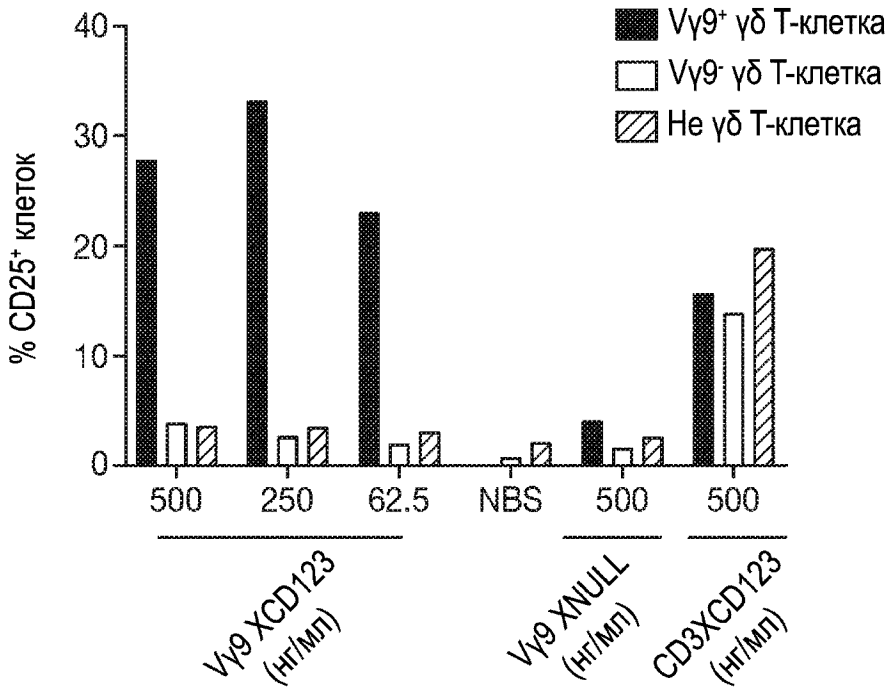
ФИГ. 5B


E:T (10:1)
% специфического уничтожения
75
60
45
30
15
0
1
10
100
1000
(ng/ml)
EC50 415 pM
Vγ9XCD123
Vγ9XNULL

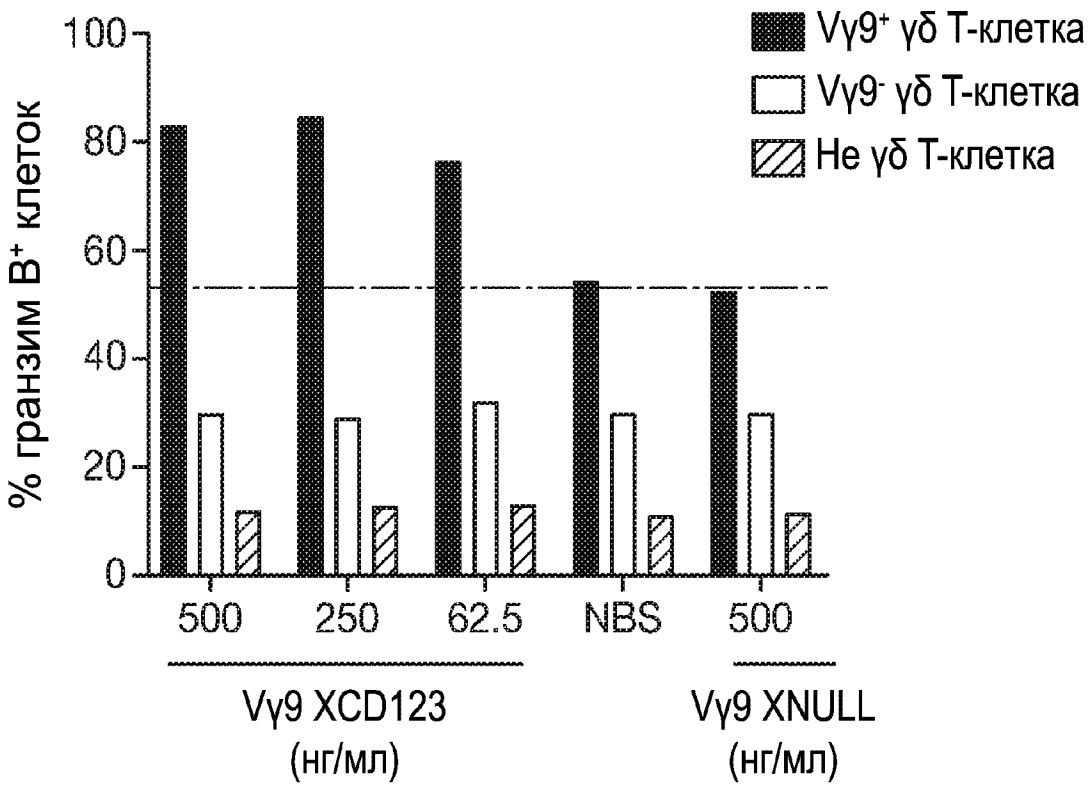
ФИГ. 5С


Vγ9⁺ γδ Т-клетка
Vγ9⁻ γδ Т-клетка
Не γδ Т-клетка
% CD69⁺ клеток
100
80
60
40
20
0
500
250
62.5
NBS
500
500
Vγ9 XCD123 (нг/мл)
Vγ9 XNULL (нг/мл)
CD3XCD123 (нг/мл)

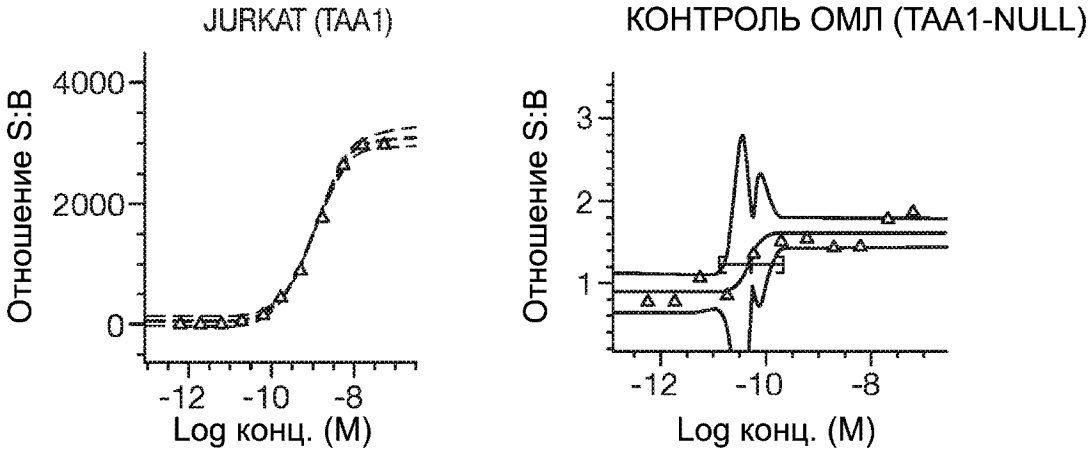
ФИГ. 6A


Vγ9⁺ γδ Т-клетка
Vγ9⁻ γδ Т-клетка
Не γδ Т-клетка
% CD25⁺ клеток
40
30
20
10
0
500
250
62.5
NBS
500
500
Vγ9 XCD123 (нг/мл)
Vγ9 XNULL (нг/мл)
CD3XCD123 (нг/мл)

ФИГ. 6B

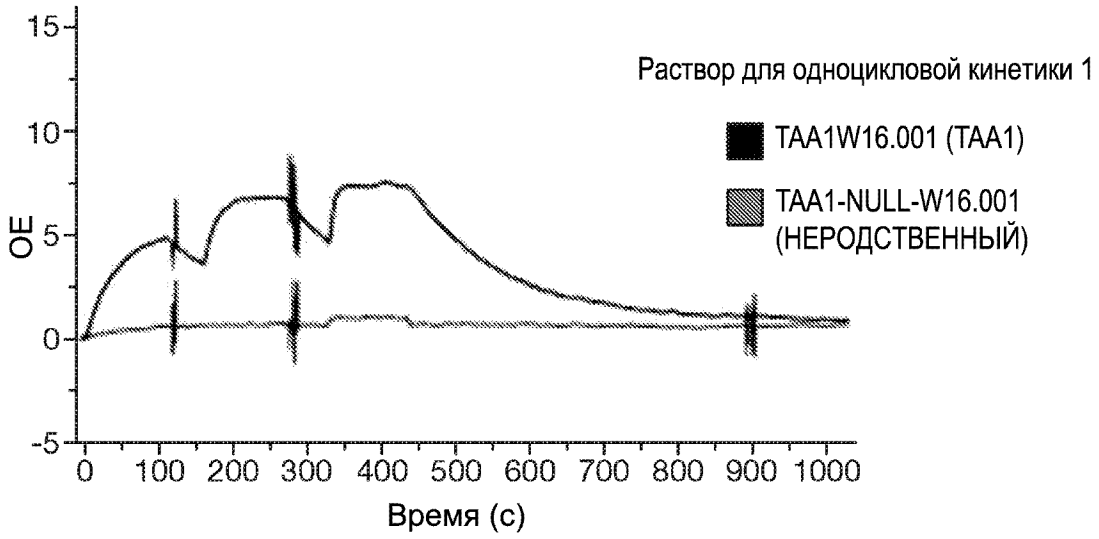

Vγ9+ γδ Т-клетка
Vγ9- γδ Т-клетка
Не γδ Т-клетка
% гранзим B+ клеток
100
80
60
40
20
0
500
250
62.5
NBS
500
Vγ9 XCD123
(нг/мл)
Vγ9 XNULL
(нг/мл)

ФИГ. 6С

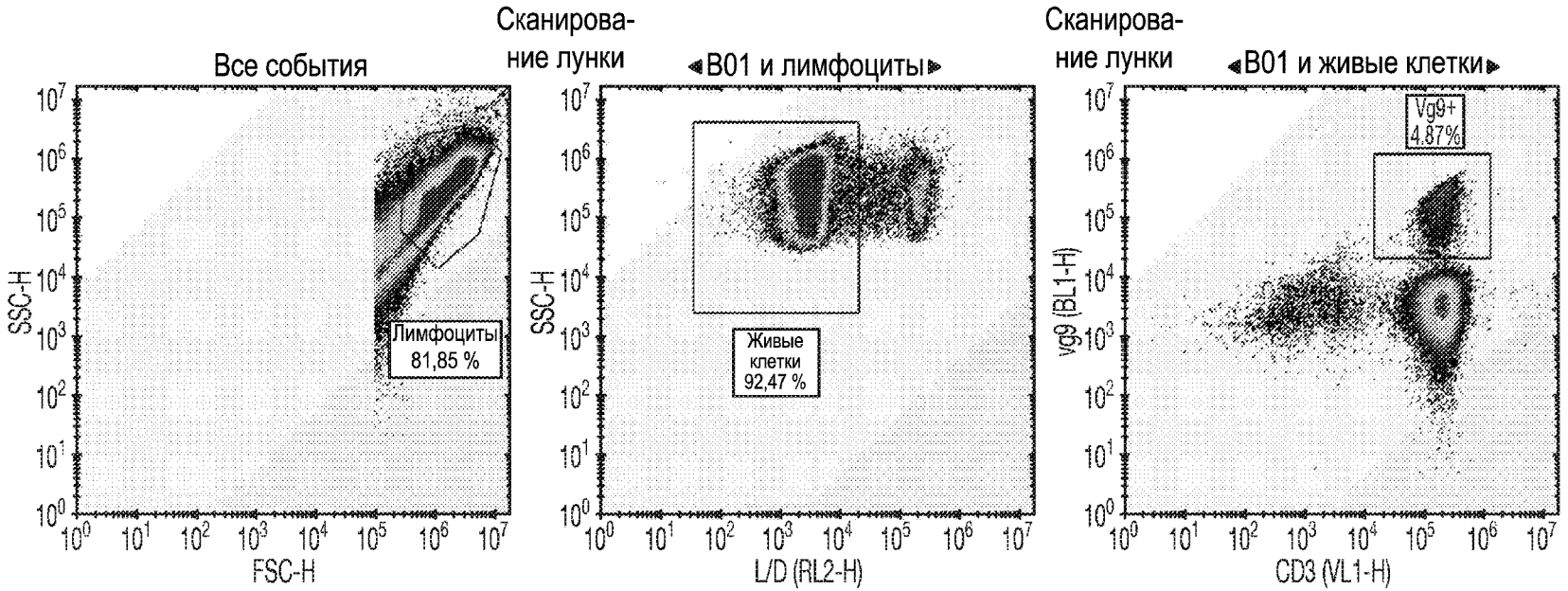


EC_{50}: 1-2 nM низкое связывание (S:B)

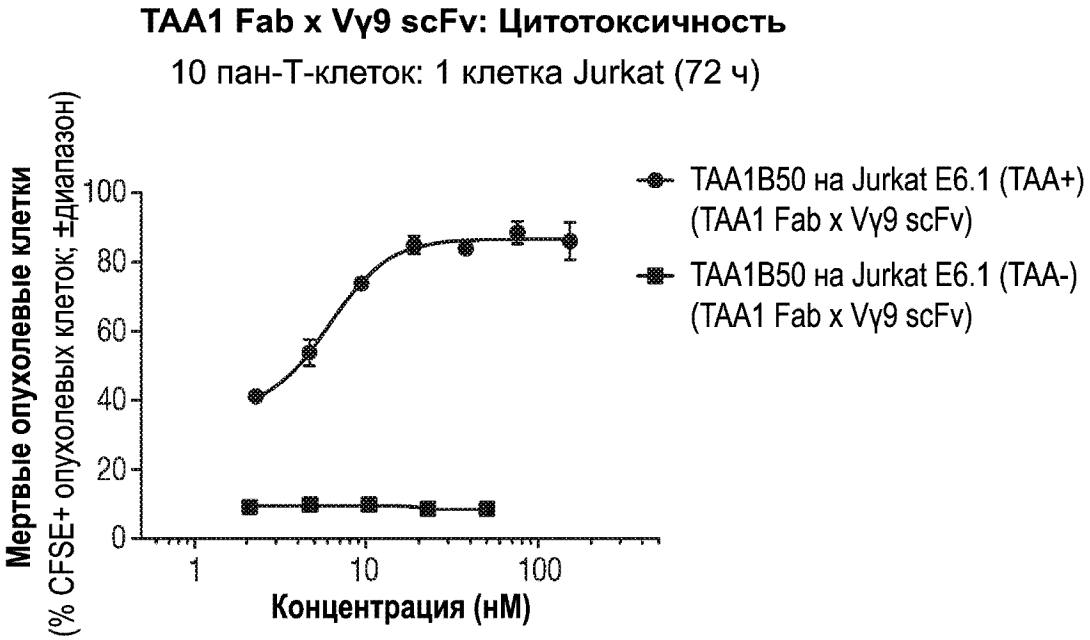
ФИГ. 7


15
10
5
0
-5
OE
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
Время (с)
Раствор для одноцикловой кинетики 1
TAA1W16.001 (TAA1)
TAA1-NULL-W16.001
(НЕРОДСТВЕННЫЙ)

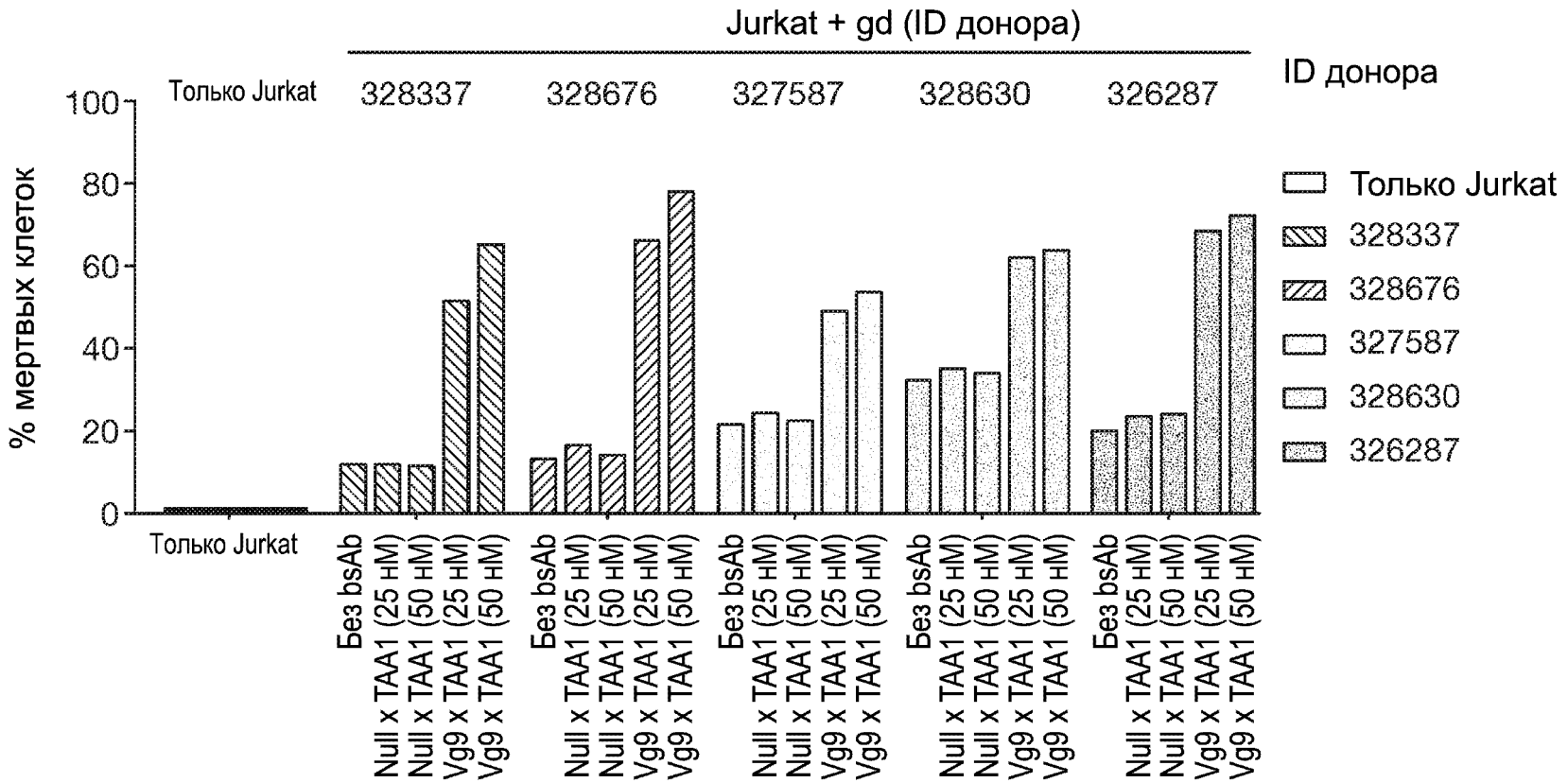
ФИГ. 8


Все события
Сканирование лунки
◂B01 и лимфоциты▸
Сканирование лунки
◂B01 и живые клетки▸
SSC-H
FSC-H
Лимфоциты
81,85 %
L/D (RL2-H)
Живые клетки
92,47 %
vg9 (BL1-H)
CD3 (VL1-H)
Vg9+
4,87%

ФИГ. 9

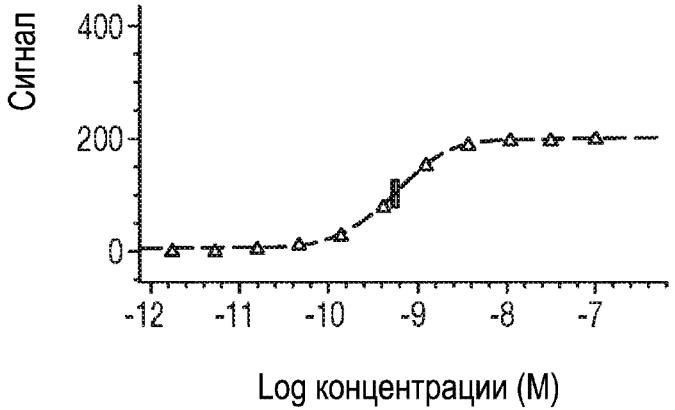

TAA1 Fab x Vγ9 scFv: Цитотоксичность
10 пан-Т-клеток: 1 клетка Jurkat (72 ч)
Мертвые опухолевые клетки
(% CFSE+ опухолевых клеток; ±диапазон)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
Концентрация (нМ)
TAA1B50 на Jurkat E6.1 (TAA+)
(TAA1 Fab x Vγ9 scFv)
TAA1B50 на Jurkat E6.1 (TAA-)
(TAA1 Fab x Vγ9 scFv)

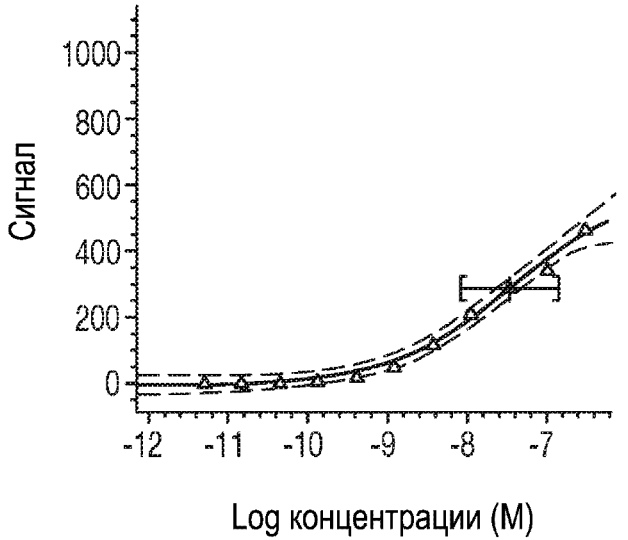
ФИГ. 10


Jurkat + gd (ID донора)
ID донора
Только Jurkat
328337
328676
327587
328630
326287
% мертвых клеток
100
80
60
40
20
0
Только Jurkat
Без bsAb
Null x TAA1 (25 нМ)
Null x TAA1 (50 нМ)
Vg9 x TAA1 (25 нМ)
Vg9 x TAA1 (50 нМ)

ФИГ. 11

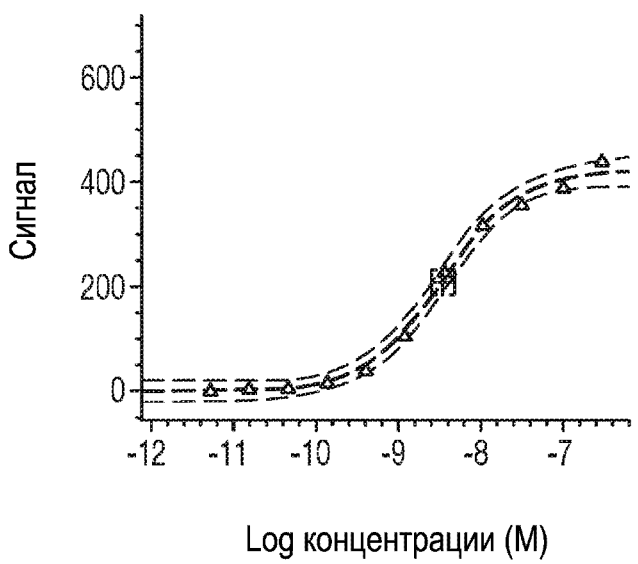
Связывание γδ Т-клеток			**Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929**
ID соединения	Описание	nM EC50	BCV9B106: EC50 = 33,7 nM
VG9B2.001	Vg9 B3 на hIgG1 AAS	0,56	

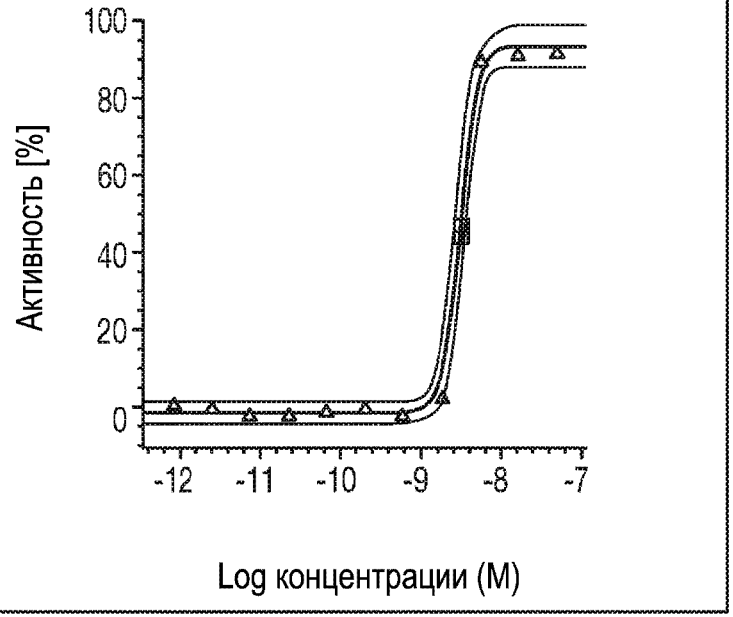




ФИГ. 12

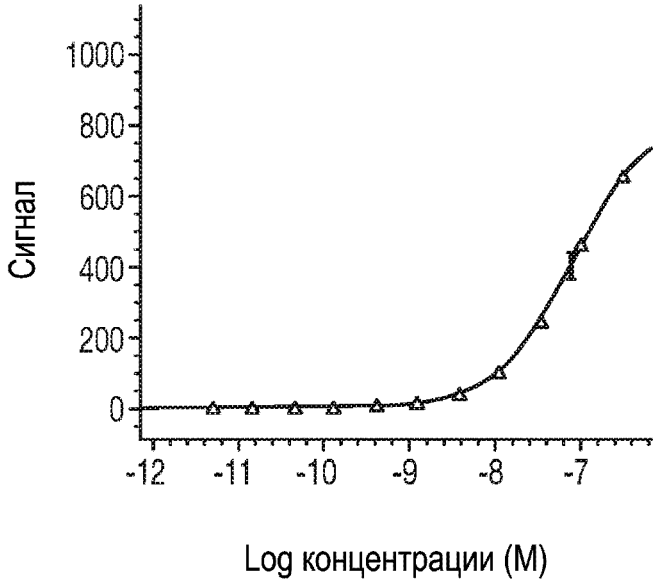
Связывание γδ Т-клеток			Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929		
Описание GDB	ID соединения	nM EC50	Описание GDB	ID соединения	nM EC50
HC1: VG9B420-LH-scFv; HC2: TAA2-Fab	TAA2 V9B71.001	3,5	HC1: VG9B420-LH-scFv; HC2: TAA2-Fab	TAA2 V9B71.001	3,20

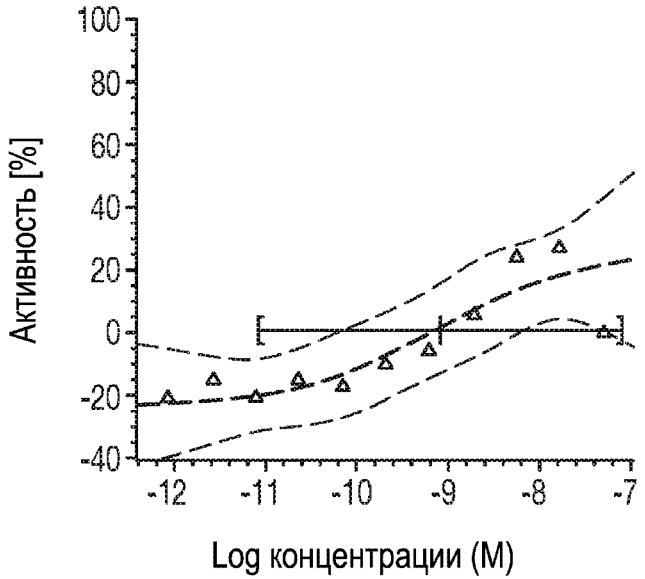




ФИГ. 13

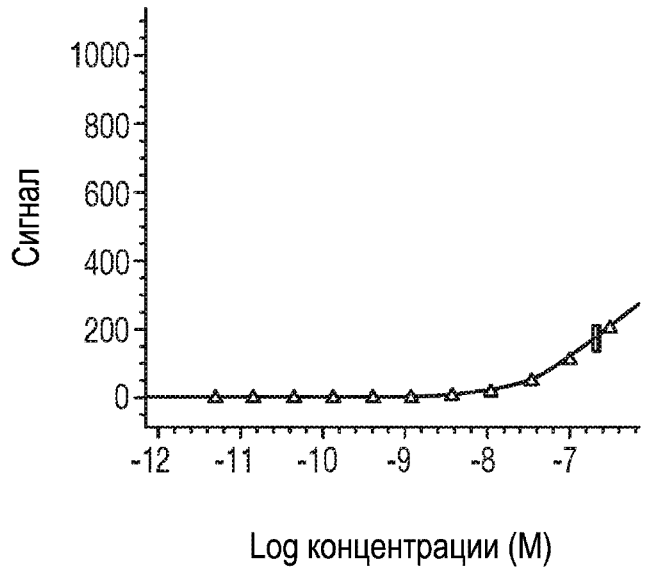
Связывание γδ Т-клеток			Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929		
ID соединения	Описание	nM EC50	ID соединения	Описание	nM EC50
TAA2 V9B100.001	VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab RF, TAA2-scFv	76,5	TAA2 V9B100.001	VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab RF, TAA2-scFv	0,81

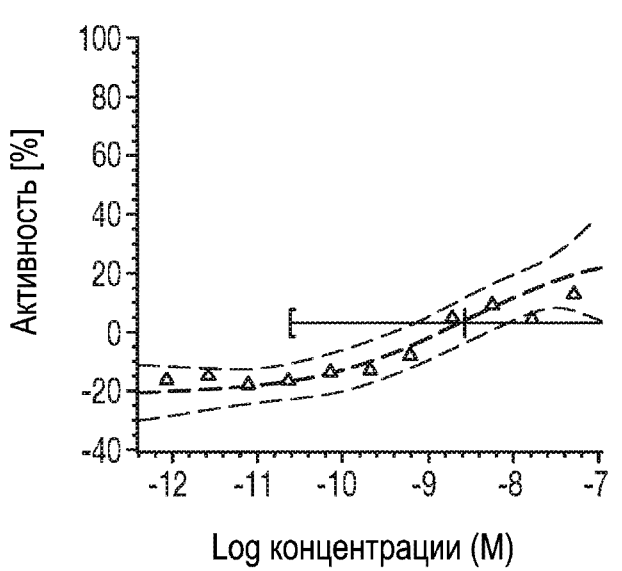




ФИГ. 14

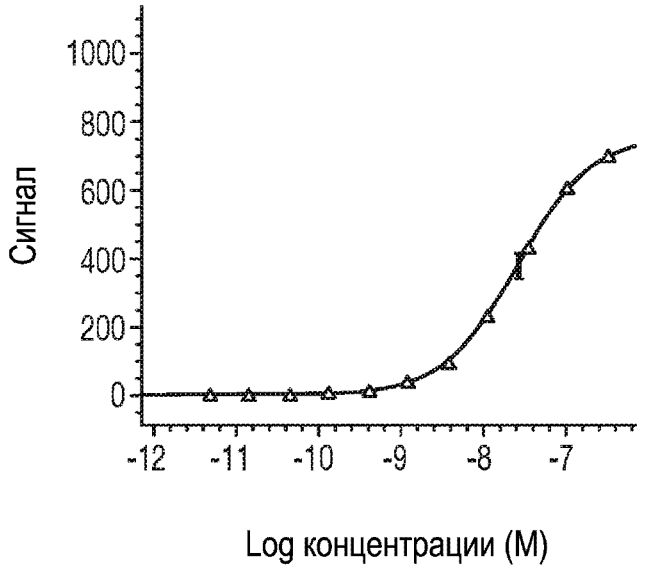
Связывание γδ Т-клеток			Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929		
ID соединения	Описание	nM EC50	ID соединения	Описание	nM EC50
TAA2 V9B101.001	VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab RF, TAA2-scFv	208,8	TAA2 V9B101.001	VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab RF, TAA2-scFv	2,65

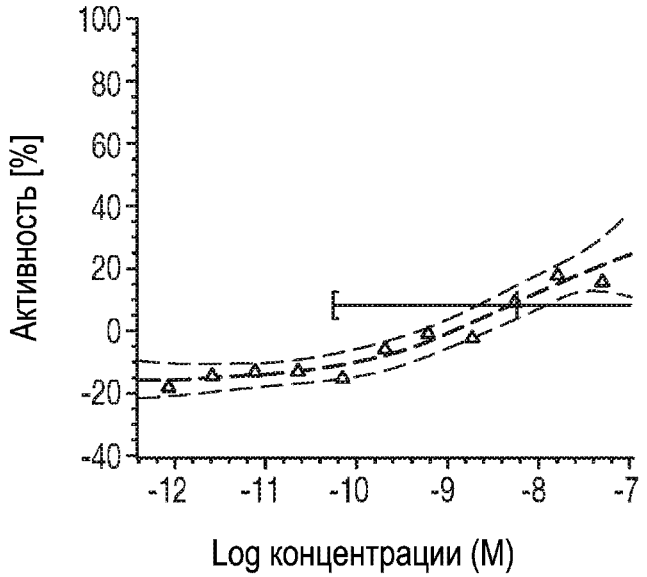




ФИГ. 15

Связывание γδ Т-клеток			Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929		
ID соединения	Описание	nM EC50	ID соединения	Описание	nM EC50
TAA2 V9B103.001	VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab RF, TAA2-scFv	25,2	TAA2 V9B103.001	VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab RF, TAA2-scFv	5,84





ФИГ. 16