

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292646 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.11

(51) Int. Cl. C07K 16/30 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.19

(54) АНТИТЕЛА К МУЦИНУ 17 И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/991,843; 63/013,259

(32) 2020.03.19; 2020.04.21

(33) US

(86) PCT/US2021/023068

(87) WO 2021/188851 2021.09.23

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Эдельманн Курт, Бейлис Джули (US)

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

(57) Изобретение относится к антителам, которые связываются с муцином 17 (MUC17) человека и обезьяны. Кроме того, настоящее изобретение относится к системе выявления, содержащей такие антитела. Антитела или система выявления могут быть использованы для выявления или количественного определения MUC17, для диагностирования заболевания, ассоциированного с MUC17, для стратификации пациентов, мониторинга прогрессирования заболевания и оценки терапевтического ответа.

A1

202292646

202292646

A1

АНТИТЕЛА К МУЦИНУ 17 И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[1] Настоящее изобретение относится к антителам, которые связываются с муцином 17 (MUC17). Кроме того, настоящее изобретение относится к системе выявления, содержащей такие антитела. Антитела или система выявления могут быть использованы для выявления или количественного определения MUC17, для диагностирования заболевания, ассоциированного с MUC17, для стратификации пациентов, мониторинга прогрессирования заболевания и оценки терапевтического ответа.

[2] Муцины были идентифицированы в качестве интересных маркеров воспалительных и раковых заболеваний. Муцины представляют собой гликопротеины с высокой молекулярной массой, которые характеризуются высокими уровнями О-гликозилирования по остаткам серина и треонина в пределах доменов с tandemными повторами (Johansson and Hansson, *Nat. Rev. Immunology* 2016). Существует по меньшей мере 20 представителей семейства муцинов, включая секретлируемые белки и трансмембранные белки, которые экспрессируются эпителиальными клетками в различных тканях (Corfield, *Biochim. Biophys. Acta* 2013). Основная функция муцинов состоит в образовании структуры и регуляции слизистого слоя, который образует защитный барьер между эпителиальными клетками и окружающей средой (Hollingsworth and Swanson, *Nat. Rev. Cancer* 2004; Hattrup and Gendler, *Annu. Rev. Physiol.* 2008). Трансмембранные муцины также играют роль в передаче сигнала в клетках, включая регуляцию пролиферации и апоптоза, и в образовании опухолей (Hollingsworth and Swanson, *Nat. Rev. Cancer* 2004). Среди муцинов муцин 17 (MUC17) является трансмембранным муцином, который был первоначально идентифицирован по своей гомологии с MUC3 (Gum et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2002).

[3] Анализ полной кодирующей последовательности MUC17 продемонстрировал, что она содержит большой внеклеточный домен, состоящий из центрального участка из 61 tandemного повтора, домена эпидермального фактора роста (EGF), белка спермы морского ежа, домена энтерокиназы и агрина (SEA) и второго домена EGF. Домен SEA содержит предполагаемый сайт расщепления, который является консервативным в других муцинах (Moniaux et al., *J. Biol. Chem.* 2006). MUC17 представляет собой трансмембранный белок, который пронизывает цитоплазматическую мембрану один раз, с цитоплазматическим хвостом из 80 аминокислот, который является внутриклеточным (Moniaux et al., *J. Biol. Chem.* 2006). Экспрессия MUC17 у здоровых взрослых ограничена апикальной поверхностью энтероцитов или зрелыми абсорбирующими эпителиальными клетками, которые выстилают кишечник (Moniaux et al., *J. Biol. Chem.* 2006; Johansson and Hansson, *Nat. Rev. Immunology* 2016). MUC17 также экспрессируется в желудке и поджелудочной железе (Moniaux et al., *J. Biol. Chem.* 2006; Moehle et al., *J. Mol. Med.*

2006). Считается, что биологическая функция MUC17 состоит в поддержании целостности барьера слизистой оболочки в кишечном тракте, например, посредством восстановления слизистой оболочки (Luu et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; Resta-Lenert et al., *Am. J. Physiology* 2011; Johanasson and Hansson, *Nat. Rev. Immunology* 2016).

[4] MUC17 aberrантно экспрессируется при некоторых видах рака. Было показано, что mRNA MUC17 экспрессируется в одной линии клеток рака поджелудочной железы и трех линиях клеток рака толстой кишки (Gum et al. 2002). Иммуногистохимические исследования подтвердили экспрессию белка MUC17 при раке поджелудочной железы ((Moniaux et al. 2006). Однако было показано, что при раке толстой кишки экспрессия белка MUC17 снижалась (Senapati et al., *J. Clin. Pathol.* 2010). Тем не менее, профили экспрессии MUC17 делают его потенциальной мишенью для лечения различных форм злокачественных новообразований. Начаты клинические испытания с применением конструкций на основе антитела к MUC17 для тестирования их пригодности для лечения рака желудочно-кишечного тракта и рака желудочно-пищеводного соединения (clinicaltrials.gov; NCT04117958).

Сущность изобретения

[5] Ввиду противоречивых выводов в литературе о MUC17 как о потенциальной мишени при каком-либо патологическом состоянии, целью настоящего изобретения является четкая идентификация конкретных состояний, ассоциированных с положительной регуляцией MUC17, и обеспечение связывающих средств (например, антител), которые селективно связывают MUC17, для применения в качестве диагностического инструмента при MUC17-ассоциированном состоянии, предпочтительно для применения в выявлении/диагностике указанных конкретных состояний и/или при мониторинге статуса заболевания до терапевтического воздействия, одновременно с ним и после него. Мониторинг служит для определения успеха данного лечения и позволяет лечащему врачу определить, является ли лечение эффективным или является недостаточным и нуждается в модификации.

[6] В идеальном случае диагностическое антитело связывается с участком, подобным участку, идентифицируемому или являющемуся мишенью для конструкций на основе терапевтического антитела. Поскольку опухолевые антигены могут представлять собой различные формы, образующиеся посредством альтернативного сплайсинга, или могут содержать мутации, влияющие на трехмерную структуру мишени, желательно убедиться, что мишень терапевтического антитела существует у данного пациента, и что такой пациент подходит для такого лечения. Если участки-мишени опухолевого антигена отсутствуют у данного пациента, лечение конструкцией на основе селективно связывающегося терапевтического антитела может быть неблагоприятным с точки зрения потенциальных нежелательных явлений, ассоциированных с лечением. Кроме того, пациенты не будут подвергаться неподходящему и потенциально невыгодному, изнурительному и дорогостоящему лечению, а скорее смогут лечиться посредством альтернативных способов лечения, которые являются более перспективными в плане

эффективности. Следует иметь в виду, что пациенты, которые подвергаются иммунотерапии, как правило, являются тяжелобольными пациентами. Часто такие пациенты рефрактерны к средствам терапии первой линии или испытывали рецидивы и/или имеют метастазы, которые не отвечают на первоначальную терапию. Нежелательно лечить таких пациентов без четкого диагностического обоснования того, что лечение иммунотерапевтическим соединением является приемлемым и обоснованным с медицинской точки зрения.

[7] Соответственно, настоящее изобретение предусматривает антитело, связывающееся с MUC17. Антитело может быть использовано в способах диагностики на образцах тканей, полученных от индивидуума, в частности от пациента с подозрением на неопластическое заболевание, ассоциированное и/или идентифицируемое по аберрантной экспрессии MUC17, например, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы и т. п.

[8] Антитело также может служить в качестве диагностического инструмента в выявлении MUC17 у лабораторных животных, например, у ранее умерщвленных животных с раком.

[9] Кроме того, настоящее изобретение предусматривает полинуклеотид, кодирующий конструкцию на основе антитела, вектор, содержащий этот полинуклеотид, и клетки-хозяева, экспрессирующие конструкцию, а также диагностические композиции, содержащие их, и наборы, содержащие антитело по настоящему изобретению в качестве диагностического средства, наряду с дополнительными ингредиентами, предусматривающими без ограничения по меньшей мере одно из вторичных антител, ферментов, буферов, инструкций по применению, инструментов для калибровки, контролей и т. д.

Варианты осуществления настоящего изобретения

[10] В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу, которое связывается с MUC17 человека, приведенным под SEQ ID NO: 1, где указанное антитело связывает белок MUC17, ассоциированный с клеточной поверхностью.

[11] Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу, которое связывается с MUC17 человека, приведенным под SEQ ID NO: 1, где указанное антитело связывает белок MUC17, ассоциированный с клеточной поверхностью, где указанное антитело содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий участок CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 4.

[12] В третьем варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу согласно вариантам осуществления 1 и 2, где указанное антитело дополнительно содержит участки CDR1 и CDR2 тяжелой цепи, приведенные под SEQ ID NO: 2 и 3, и/или участки CDR1, CDR2 и/или CDR3 легкой цепи, приведенные под SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

[13] В четвертом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное

антитело содержит участок VH и/или участок VL, состоящий из последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 5 и 9.

[14] В пятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело представляет собой моноклональное антитело.

[15] В шестом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело специфически связывается с MUC17 человека и яванского макака в иммуногистохимических анализах, с клетками, экспрессирующими MUC17, в анализах сортировки клеток с активированной флуоресценцией и с фиксированными и пермеабелизованными клетками, экспрессирующими MUC17, где необязательно антитело не связывается с секретируемой формой huMUC17.

[16] В седьмом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело содержит участок VH, приведенный под SEQ ID NO: 5, и участок VL согласно SEQ ID NO: 9.

[17] В восьмом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, которое представляет собой антитело IgG, IgD, IgE, IgM или IgA, предпочтительно антитело IgG, такое как антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[18] В пределах указанного варианта осуществления в контексте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена конструкция на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4171-4296 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot.

[19] В пределах указанного варианта осуществления в контексте настоящего изобретения также предусмотрена конструкция на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4184-4291 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot.

[20] В пределах указанного варианта осуществления в контексте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена конструкция на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4131-4243 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot.

[21] В пределах указанного варианта осуществления в контексте настоящего изобретения также предусмотрена конструкция на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4244-4389 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot.

[22] В пределах указанного варианта осуществления в контексте настоящего изобретения дополнительно предусмотрена конструкция на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4131-4243 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot,

но не с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4244-4389 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot.

[23] В пределах указанного варианта осуществления в контексте настоящего изобретения также предусмотрена конструкция на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4171-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot или аминокислотам 4184-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot, но не с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4291-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot или с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует аминокислотам 4341-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot.

[24] В девятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к полинуклеотиду, кодирующему антитело, определенное в любом из предыдущих вариантов осуществления.

[25] В десятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к вектору, содержащему полинуклеотид, определенный в варианте осуществления девять.

[26] В 11-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к клеткам-хозяевам, трансформированным или трансфицированным полинуклеотидом, определенным в десятом варианте осуществления, или вектором, определенным в девятом варианте осуществления.

[27] В 12-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения антитела, определенного в любом из вариантов осуществления с первого по восьмой, где указанный способ включает культивирование клетки-хозяина, определенной в варианте осуществления десять, в условиях, обеспечивающих экспрессию указанного антитела, и выделение полученного антитела из культуры.

[28] В 13-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к гибридоме, продуцирующей антитело согласно любому из предыдущих вариантов осуществления с первого по восьмой.

[29] В 14-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей антитело, определенное в любом из вариантов осуществления с первого по восьмой или полученное согласно способу по 12-му варианту осуществления.

[30] В 15-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к системе выявления, содержащей антитело, определенное в любом из вариантов осуществления 1-8 или полученное согласно способу по варианту осуществления 12.

[31] В 16-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению антитела, определенного в любом из вариантов осуществления 1-8 или полученного согласно способу по варианту осуществления 12, или системы выявления по варианту осуществления 15 в способе диагностики.

[32] В 17-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу, определенному в любом из вариантов осуществления 1-8 или полученному согласно способу по варианту осуществления 12, композиции по варианту осуществления 14 или

системе выявления по варианту осуществления 15 для применения в способе выявления неопластического роста.

[33] В 18-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или системе выявления для применения согласно варианту осуществления 17 в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17 в образце от пациента с подозрением, что пациент страдает от рака, и в образце для отрицательного контроля, и необязательно в образце для положительного контроля.

[34] В 19-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или системе выявления для применения согласно любому из вариантов осуществления 17 и 18 в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17 в образце от пациента с подозрением, что пациент страдает от рака, и в образце для отрицательного контроля, дополнительно включающем сравнение величин экспрессии MUC17 между образцами, где необязательно величины экспрессии в отрицательном контроле и/или положительном контроле могут быть получены из сохраненных данных в по меньшей мере одном образце для отрицательного контроля и/или в по меньшей мере одном образце для положительного контроля, полученных в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17, где дополнительно необязательно величины экспрессии в образце для отрицательного контроля и/или образце для положительного контроля могут быть получены из сохраненных данных, содержащих усредненные величины экспрессии более чем одного образца для отрицательного контроля и/или более чем одного образца для положительного контроля, полученные в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17.

[35] В 20-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или системе выявления для применения согласно любому из вариантов осуществления 17 и 19 в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17 в образце, где образец представляет собой либо образец твердой ткани, либо образец жидкой ткани.

[36] В 21-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу выявления и/или количественного определения экспрессии MUC17 в образце, включающему стадии:

применения антитела, определенного или полученного согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, или применения системы выявления по варианту осуществления 15 для определения величины экспрессии MUC17 в образце, и сравнения величины экспрессии MUC17, определенной на стадии (а), с предварительно определенным значением величины экспрессии MUC17, величиной экспрессии MUC17, определенной в контрольном образце, или величиной экспрессии MUC17, определенной в образце, полученном из того же источника или от того же субъекта в предыдущий момент времени.

[37] В 22-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу

диагностирования неопластического заболевания, ассоциированного с величиной экспрессии MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17, включающему стадии:

применения антитела, определенного или полученного согласно любому варианту осуществления, или применения системы выявления по варианту осуществления 15 для определения величины экспрессии MUC17 в образце, и

сравнения величины экспрессии MUC17, определенной на стадии (а), с

предварительно определенным пороговым значением величины экспрессии MUC17, указывающим на отсутствие такого заболевания, или

величиной экспрессии MUC17, определенной в образце для отрицательного контроля, свидетельствующей об отсутствии такого неопластического заболевания,

где более высокая величина экспрессии MUC17, определенная на стадии (а), по сравнению с предварительно определенным пороговым значением (i) или величиной экспрессии MUC17, определенной в образце для отрицательного контроля (ii), указывает на наличие заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17.

[38] В 23-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу осуществления мониторинга прогрессирования заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или с повышенной величиной экспрессии MUC17, или осуществления мониторинга ответа на лечение заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или с повышенной величиной экспрессии MUC17, включающему стадии:

применения антитела, определенного в любом из предыдущих вариантов осуществления, или применения системы выявления по варианту осуществления 15 для определения величины экспрессии MUC17 в первый момент времени в образце, полученном от субъекта, у которого диагностировано такое заболевание;

применения антитела, определенного в любом из предыдущих вариантов осуществления, или применения системы выявления по варианту осуществления 15 для определения величины экспрессии MUC17 во второй момент времени или после лечения в образце, полученном от субъекта, и

сравнения величины экспрессии MUC17, определенной на стадии (а), с величиной экспрессии MUC17, определенной на стадии (b);

где более высокая величина экспрессии MUC17, определенная на стадии (а), по сравнению с величиной экспрессии MUC17, определенной на стадии (b), указывает на то, что заболевание прогрессирует, и/или где более низкая величина экспрессии MUC17, определенная на стадии (а), по сравнению с величиной экспрессии MUC17, определенной на стадии (b), указывает на то, что указанное заболевание входит в стадию ремиссии или что указанное заболевание отвечает на лечение.

[39] В 24-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению или продукту для применения по любому из вариантов осуществления 16-20

или к способу по любому из вариантов осуществления 21-23, где образец представляет собой биологический образец, предпочтительно биологический образец человека, такой как образец ткани или образец, содержащий культивированные клетки.

[40] В 25-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению или продукту для применения по любому из вариантов осуществления 16-20 или к способу по любому из вариантов осуществления 21-24, где образец получают от субъекта-человека, предпочтительно от субъекта-человека с подозрением на наличие или с наличием заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17, или субъекта, прошедшего лечение заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17.

[41] В 26-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению или продукту для применения по любому из вариантов осуществления 16-20 или к способу по любому из вариантов осуществления 21-25, где заболевание выбрано из группы, включающей рак пищевода, рак желудка, гастроэзофагеальный рак (включая рак желудочно-пищеводного соединения, GJC), рак желудочно-кишечного тракта и рак поджелудочной железы.

[42] В 27-м варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению любого из продуктов, определенных в данном документе выше, для выявления экспрессии MUC17 в иммуногистохимическом способе (ИНС-способе), включающем стадии получения образца ткани (включая жидкий материал, полученный посредством биопсии, например, клетки, полученные от индивидуума или животного или из клеточной культуры). Образец материала обычно получают на подложке, например, на носителе, таком как стеклянное или пластиковое предметное стекло. Ткань можно фиксировать с применением известных в данной области сред для фиксации, таких как парафин, этанол или ацетон, или любой другой подходящей среды, которая обеспечивает фиксацию ткани или клеток на подложке. Затем получают образец, например, депарафинируют, инкубируют со средой, обеспечивающей доступ описанных в данном документе антител к представляющей интерес мишени, в данном случае к MUC17. Затем ткани инкубируют со средой, содержащей достаточное количество раскрытых в данном документе антител, чтобы обеспечить этим антителам связывание с MUC17, который присутствует в образце ткани. По истечении общеизвестного и приемлемого промежутка времени инкубацию ткани с антителом останавливают, как правило, посредством промывания подложки и ткани в такой среде, как PBS. Как стадии инкубации, так и стадии промывки можно проводить при комнатной температуре, но можно проводить и при повышенных температурах или более низких температурах, например, возможный диапазон температур составляет от 2 до 50°C. Как правило, температура инкубации зависит от продолжительности инкубации. Например, можно окрашивать ткани в течение ночи при 4°C, но в равной степени можно сократить время инкубации до нескольких минут при более высоких температурах, например, при приблизительно 30-40°C, например, при 37°C. Чтобы проверить влияние среды для инкубации, среды для

фиксации, времени инкубации и температуры, обычно проводят тесты с материалом для положительного контроля, о котором известно, что он экспрессирует мишень (в данном случае MUC17), и с отрицательными контролями образца, о которых известно, что они не экспрессируют MUC17. Отрицательный контроль также можно (необязательно, дополнительно) проводить с применением продукта на основе антител по настоящему изобретению и блокирующих эпитопов, т. е. эпитопов, которые соответствуют эпитопам, которые специфически/селективно распознаются или связываются описанными в данном документе антителами. Эти блокирующие эпитопы добавляют в анализе с титрованием к материалу для положительного контроля. Таким образом можно определить концентрацию эпитопов, которая не позволяет антителу по настоящему изобретению специфически и/или селективно выявлять MUC17. Таким образом, положительный контроль в присутствии блокирующего эпитопа больше не служит положительным контролем, поскольку количество антител, связывающих MUC17, блокируется достаточным количеством блокирующих эпитопов, которые насыщают антитела. Определение корректного количества блокирующих эпитопов и антител для проведения соответствующих положительных и отрицательных контролей является вопросом, известным специалисту в области иммуноцитохимии и, в частности, иммуногистохимии. Как только соответствующие контроли будут доступны, можно проанализировать тестируемый материал, например, материалы, полученные от пациента с подозрением на то, что пациент страдает заболеванием, например, раком, который может характеризоваться патологически повышенной/распределенной экспрессией MUC17. Как дополнительно обсуждено ниже, антитела могут нести выявляемую метку или они могут быть распознаны другим связывающим средством, которое несет такую метку. Термины для этих методик известны специалисту в данной области как прямое иммуноцитологическое/иммуногистохимическое выявление и не прямое иммуноцитологическое/иммуногистохимическое выявление. После того, как образцы тканей и контроли были подвергнуты требуемым стадиям инкубации и стадиям промывки, ткани подготавливают для анализа, например, с применением систем выявления на основе иммунофлуоресценции. Интенсивность и количество выявляемой метки можно определить и сравнить с положительным и отрицательным контролями и/или с известными стандартными значениями. На основании этого ученые могут сделать вывод о том, является ли образец положительным в отношении экспрессии MUC17.

Краткое описание графических материалов

[43] На фиг. 1А-С посредством иммуногистохимического анализа показано, что MUC17 экспрессируется на высоком уровне при раке желудка. Иммуногистохимический анализ с применением описанного в данном документе антитела позволяет обнаружить многоочаговое диффузное окрашивание MUC17 (коричневое окрашивание) в срезах ткани метастатического рака желудка человека (фиг. 1А-В), тогда как экспрессия MUC17 в нормальном желудочно-кишечном тракте человека ограничивается апикальной мембраной, т. е. энтероцитами (фиг. 1С).

Определения

[44] Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение предусматривает антитело (или его часть или производное), которое связывается с MUC17. В дальнейшем всякий раз, когда используется термин "антитело" (т. е. антитело, которое связывается с MUC17), подразумевается, что этот термин также охватывает "фрагменты антитела", как они будут определены в данном документе ниже. Кроме того, приведенные ниже определения и характеристики "антитела по настоящему изобретению" (например, моноклонального антитела, которое связывается с MUC17) аналогичным образом применяются к любому антителу, которое химически или ферментативно модифицировано, например, к антителу, которое несет метку, такую как флуоресцентная, радиоактивная, люминесцентная или окрашивающая метка или фермент, которые способны генерировать выявляемый сигнал. "Выявляемый сигнал" означает, что измерение интенсивности метки на антителе к MUC17 возможно с применением способов, известных из уровня техники.

[45] "Антитело" (иногда также известное как иммуноглобулин) представляет собой белок, который иммуноспецифически связывается со своей мишенью. Антитело распознает уникальную мишень, называемую антигеном, с помощью своих вариабельных участков. "Антитело" может относиться к любому изотипу иммуноглобулина, включая IgG (включая подтипы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgA (включая подтипы IgA1 и IgA2), IgM и IgE. Термин "антитело" может предусматривать, например, моноклональные, химерные, рекомбинантные, деиммунизированные, с созревшей аффинностью, гуманизированные и человеческие антитела, а также антитела других видов, таких как грызун, кролик, мышь, крыса, хомяк, коза и т. п. Антитела могут быть получены исключительно из одного источника или могут быть "химерными", то есть разные части антитела (такие как CDR, каркасные участки, вариабельный участок, константный участок) могут быть получены из двух разных антител. Определение "антитело" согласно настоящему изобретению предусматривает полноразмерные антитела, включая также антитела верблюдовых, и другие иммуноглобулины, полученные посредством биотехнологических способов или способов белковой инженерии. Антитело также может продуцироваться в гибридомах.

[46] Обычно интактное антитело IgG будет содержать две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи. "Легкая цепь" содержит вариабельный участок ("VL"), содержащий один домен, и константный участок ("CL"), содержащий один домен. Вариабельный участок легкой цепи находится на аминоконце полипептида. Легкие цепи предусматривают каппа-цепи и лямбда-цепи. "Тяжелая цепь" содержит вариабельный участок ("VH"), содержащий один домен, и константный участок ("CH"), содержащий - в случае интактного антитела IgG - три домена: CH1, CH2 и CH3. VH находится на аминоконце полипептида, а домены CH находятся на карбоксильном конце, при этом ближе всех к карбоксильному концу полипептида находится CH3.

[47] В классическом полноразмерном антителе или иммуноглобулине каждая легкая (L) цепь связана с тяжелой (H) цепью одной ковалентной дисульфидной связью,

тогда как две Н-цепи связаны друг с другом одной или несколькими дисульфидными связями в зависимости от изотипа Н-цепи. Константный домен тяжелой цепи (CH), расположенный наиболее близко к VH, обычно обозначается как CH1. Константные ("С") домены не принимают непосредственного участия в связывании антигена, но проявляют различные эффекторные функции, такие как антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (ADCC) и активация комплемента (комплементзависимая цитотоксичность, CDC). Fc-участок антитела представляет собой "хвостовой" участок классического антитела, который взаимодействует с рецепторами клеточной поверхности, называемыми Fc-рецепторами, и некоторыми белками системы комплемента. В изотипах антител IgG, IgA и IgD Fc-участок состоит из двух идентичных белковых фрагментов, полученных из второго и третьего константных доменов (CH2 и CH3) двух тяжелых цепей антитела. Fc-участки IgM и IgE содержат три константных домена тяжелой цепи (CH2, CH3 и CH4) в каждой полипептидной цепи. Fc-участки также содержат часть так называемого "шарнирного" участка, удерживаемого в составе молекулы одним или несколькими дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями. Fc-участок встречающегося в природе IgG несет высококонсервативный сайт N-гликозилирования. Гликозилирование Fc-фрагмента необходимо для активности, опосредованной Fc-рецептором.

[48] Предусматривается, что моноклональное антитело по настоящему изобретению может представлять собой антитело IgG, IgD, IgE, IgM или IgA. Согласно одному варианту осуществления моноклональное антитело представляет собой антитело IgG, такое как антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Изотип и подкласс антитела может быть крысиным, мышинным, хомячьим и т. п. (например, IgG мыши, IgG1 мыши и т. д.).

[49] В контексте настоящего изобретения термин "вариабельный" относится к тем частям доменов антител или иммуноглобулинов, у которых проявляется вариабельность их последовательности, и которые участвуют в определении специфичности и аффинности связывания конкретного антитела (т. е. к "вариабельному участку(участкам)"). Обычно спаривание вариабельного участка тяжелой цепи (VH) и вариабельного участка легкой цепи (VL) вместе приводит к образованию одного антигенсвязывающего сайта. Вариабельность неравномерно распределена на протяжении вариабельных участков антител; она сконцентрирована в субдоменах каждого из вариабельных участков тяжелой и легкой цепей. Эти субдомены называются "гипервариабельными участками" или "участками, определяющими комплементарность" (CDR). Более консервативные (т. е. не являющиеся гипервариабельными) части вариабельных участков называются "каркасными" участками (FR) и обеспечивают каркас для шести CDR в трехмерном пространстве с образованием антигенсвязывающей поверхности. Каждый из вариабельных участков тяжелых и легких цепей встречающихся в природе антител содержит четыре участка FR (FR1, FR2, FR3 и FR4), главным образом принимающих конфигурацию β -листа. Вместе с CDR они образуют следующую последовательность в пределах вариабельного участка тяжелой или легкой цепи: FR1-

CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Гипервариабельные участки в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью каркасных участков и обычно вместе с гипервариабельными участками из другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего сайта (см. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*. Bethesda, National Institute of Health. 1991).

[50] Термин "CDR" в единственном и множественном числе относится к участкам, определяющим комплементарность, три из которых придают связывающий характер вариабельному участку легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), и еще три придают связывающий характер вариабельному участку тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3). CDR содержат большинство остатков, отвечающих за специфические взаимодействия антитела (или связывающего домена) с антигеном и, следовательно, способствуют функциональной активности молекулы антитела: они являются основными детерминантами специфичности к антигену. Точное определение границ и размеров CDR является предметом различных классификаций и систем нумерации. Соответственно, CDR могут быть указаны согласно Kabat, Chothia, контактной или любой другой системе определения границ, включая систему нумерации, описанную в данном документе. Несмотря на различающиеся границы, каждая из этих систем имеет определенную степень перекрывания, представляющую так называемые "гипервариабельные участки" в вариабельных последовательностях. Следовательно, определения CDR согласно этим системам могут отличаться по длине и граничным областям по отношению к прилегающему каркасному участку. См. например Kabat (подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательностей), Chothia (подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело) и/или MacCallum (Kabat et al., loc. cit.; Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 1987, 196: 901-917 и MacCallum et al., *J. Mol. Biol.*, 1996, 262: 732). Еще одним стандартом для характеристики антигенсвязывающего сайта является определение AbM, используемое в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM. См., например, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains* в *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В случае если две методики идентификации остатков определяют остатки перекрывающихся, но не идентичных участков, их можно комбинировать для определения гибридной CDR. Однако нумерация в соответствии с так называемой системой Kabat является предпочтительной.

[51] Обычно CDR образуют петлевую структуру, которая может быть отнесена к канонической структуре. Термин "каноническая структура" относится к конформации основной цепи, принимаемой антигенсвязывающими петлями (CDR). По результатам сравнительных структурных исследований было обнаружено, что пять из шести антигенсвязывающих петель имеют только ограниченный набор доступных конформаций. Каждая каноническая структура может характеризоваться спиральными углами полипептидного остова. Поэтому соответствующие петли между антителами могут характеризоваться высокой степенью сходства трехмерных структур, несмотря на

высокую вариабельность аминокислотной последовательности в большинстве частей петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol., 1996, 263: 800). Кроме того, существует взаимосвязь между принимаемой петлей структурой и окружающими ее аминокислотными последовательностями. Конформация конкретного канонического класса определяется длиной петли и аминокислотными остатками, находящимися в ключевых положениях в пределах петли, а также в пределах консервативного каркасного участка (т. е. вне петли). Таким образом, отнесение к конкретному каноническому классу можно проводить на основании присутствия этих ключевых аминокислотных остатков.

[52] Термин "каноническая структура" может также предусматривать аспекты, относящиеся к линейной последовательности антитела, например, перечисленные согласно Kabat (Kabat et al., loc. cit.). Схема (система) нумерации согласно Kabat является широко распространенным стандартом нумерации аминокислотных остатков вариабельного участка антитела последовательным образом и является предпочтительной схемой, используемой в настоящем изобретении, что также упоминается в другом месте данного документа. Для определения канонической структуры антитела также можно использовать дополнительные структурные аспекты. Например, различия, не в полной мере отображаемые системой нумерации согласно Kabat, можно описать с помощью системы нумерации согласно Chothia et al. и/или выявить посредством других методик, например, кристаллографии или двух- или трехмерного компьютерного моделирования. Соответственно, указанную последовательность антитела можно поместить в канонический класс, что позволяет, среди прочего, проводить идентификацию последовательностей соответствующих классов (например, на основании требования включить различные канонические структуры в библиотеку). Нумерация аминокислотных последовательностей антител согласно Kabat и структурные особенности, описанные Chothia et al, loc. cit, а также их значение для интерпретации канонических аспектов структуры антитела, описаны в литературе. Структурные субъединицы и трехмерные конфигурации иммуноглобулинов различных классов хорошо известны из уровня техники. Обзор структуры антител см. в *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988.

[53] CDR3 легкой цепи и, в особенности, CDR3 тяжелой цепи могут составлять наиболее важные детерминанты связывания антигена в пределах вариабельных участков легкой и тяжелой цепей. В некоторых антителах или связывающих доменах CDR3 тяжелой цепи, по-видимому, составляет основную область контакта между антигеном и антителом. Схемы отбора *in vitro*, в которых изменяется только CDR3, можно использовать для изменения свойств связывания антитела/связывающего домена или определения того, какие остатки вносят вклад в связывание антигена. Следовательно, CDR3, как правило, является самым большим источником молекулярного разнообразия в пределах связывающего сайта антитела. Например, длина CDR-H3 может составлять всего два аминокислотных остатка или более чем 26 аминокислот.

[54] Последовательность генов антител после сборки и соматической мутации является очень изменчивой, и эти изменчивые гены по оценкам кодируют 10¹⁰ различных молекул антител (Immunoglobulin Genes, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Соответственно, иммунная система обеспечивает репертуар иммуноглобулинов. Термин "репертуар" относится к по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, полученной, полностью или частично, из по меньшей мере одной последовательности, кодирующей по меньшей мере один иммуноглобулин. Последовательность(последовательности) можно получать посредством перегруппировки V-, D- и J-сегментов генов тяжелых цепей и V- и J-сегментов генов легких цепей *in vivo*. В качестве альтернативы, последовательность(последовательности) можно получать из клетки посредством, например, стимуляции *in vitro*, в ответ на которую происходит перегруппировка. В качестве альтернативы часть или всю(все) последовательность(последовательности) можно получать посредством сплайсинга ДНК, синтеза нуклеотидов, мутагенеза и других способов, см., например, патент США 5565332. Репертуар может включать только одну последовательность или может включать совокупность последовательностей, включая находящиеся в генетически разнородной коллекции.

[55] Предусматривается, что антитела по настоящему изобретению являются моноклональными. Используемые в данном документе антитела или связывающие домены, которые обозначены как "моноклональные" (mAb), получают из популяции практически гомогенных антител или связывающих доменов, т. е. отдельные антитела или связывающие домены, содержащиеся в популяции, являются идентичными (в частности в отношении их аминокислотной последовательности), за исключением возможных происходящих естественным путем мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, изомеризаций, амидирований), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела или связывающие домены являются высокоспецифическими, поскольку они направлены против одного эпитопа в пределах антигена, в отличие от препаратов на основе поликлональных антител, которые, как правило, содержат различные антитела, направленные против различных детерминант (или эпитопов). В дополнение к их специфичности моноклональные антитела имеют преимущество в том, что они синтезируются культурой гибридомы, следовательно, они не загрязнены другими иммуноглобулинами. Модификатор "моноклональный" указывает на природу антител или связывающих доменов как получаемых из практически гомогенной популяции антител или связывающих доменов и его не следует толковать как подразумевающий необходимость получения антитела любым конкретным способом.

[56] Для получения моноклональных антител можно использовать любую методику, обеспечивающую получение антител с помощью непрерывных культур линий клеток. Например, моноклональные антитела или связывающие домены, подлежащие применению, можно получать посредством гибридомного способа, впервые описанного в Koehler et al., Nature, 256: 495 (1975), или можно получать посредством способов

рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567). Примеры дополнительных методик получения человеческих моноклональных антител включают методику триомы, методику человеческой В-клеточной гибридомы (Kozbor, *Immunology Today* 4 (1983), 72) и методику EBV-гибридомы (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96).

[57] Затем гибридомы можно подвергать скринингу с применением стандартных способов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и анализ на основе поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore™), для идентификации одной или нескольких гибридом, которые продуцируют антитела или связывающие домены, которые иммуноспецифически связываются с указанным антигеном. В качестве иммуногена можно использовать любую форму релевантного антигена, например, рекомбинантный антиген, встречающиеся в природе формы, химерные антигены, любые варианты или фрагменты антигена, а также его антигенный пептид. Поверхностный плазмонный резонанс, применяемый в системе BIAcore™, можно использовать для повышения эффективности фаговых антител или связывающих доменов, которые связываются с эпитопом антигена-мишени (Schier, *Human Antibodies Hybridomas* 7 (1996), 97-105; Malmborg, *J. Immunol. Methods* 183 (1995), 7-13).

[58] Другой иллюстративный способ получения антител или связывающих доменов включает скрининг библиотек экспрессируемых белков, например, библиотек фагового дисплея или рибосомного дисплея. Фаговый дисплей описан, например, в Ladner et al., патенте США № 5223409; Smith (1985) *Science* 228:1315-1317, Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991) и Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991).

[59] В дополнение к применению дисплейных библиотек релевантный антиген можно использовать для иммунизации животного, отличного от человека, например, грызуна (такого как мышь, хомяк, кролик или крыса). В одном варианте осуществления животное, отличное от человека, содержит по меньшей мере часть гена иммуноглобулина человека. Например, можно конструировать линии мышей с дефицитом продуцирования мышинных антител, геном которых содержит крупные фрагменты локусов Ig (иммуноглобулина) человека. С применением гибридомной технологии можно получать и отбирать антигенспецифические моноклональные антитела, получаемые из генов с требуемой специфичностью. См., например, Xenomouse™, Green et al. (1994) *Nature Genetics* 7:13-21, US 2003-0070185, WO 96/34096 и WO 96/33735.

[60] Моноклональное антитело также можно получить от отличного от человека животного и затем модифицировать, например, гуманизировать, деиммунизировать, получить в виде химерного белка и т. п., с применением методик рекомбинантной ДНК, известных из уровня техники. Примеры модифицированных антител, конструкций или связывающих доменов включают гуманизированные варианты антител, отличных от человеческих/s, антител "с созревшей аффинностью", конструкций или связывающих доменов (см., например, Hawkins et al. *J. Mol. Biol.* 254, 889-896 (1992) и Lowman et al., *Biochemistry* 30, 10832-10837 (1991)) и варианты антител или мутантные антитела с

измененной эффекторной функцией(функциями) (см., например, патент США № 5648260, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. и Little (2009), loc. cit.).

[61] В иммунологии созревание аффинности представляет собой процесс, при котором В-клетки продуцируют антитела с повышенной аффинностью к антигену в ходе иммунного ответа. При повторном воздействии того же антигена организм-хозяин будет продуцировать антитела с возрастающими показателями аффинности. Аналогично природному прототипу созревание аффинности *in vitro* основано на принципах мутации и отбора. Созревание аффинности *in vitro* с успехом было использовано для оптимизации антител, фрагментов антител, вариантов антител или связывающих доменов. Случайные мутации внутри CDR вводят с применением ионизирующего излучения, химических мутагенов или ПЦР с высокой частотой ошибок. Кроме того, генетическое разнообразие может быть повышено посредством шаффлинга цепей. Два или три цикла мутации и отбора с применением таких дисплейных способов, как фаговый дисплей, обычно приводят к получению антител, фрагментов антител, вариантов антител или связывающих доменов со степенями аффинности в низком наномолярном диапазоне.

[62] Также предусматриваются модификации аминокислотных последовательностей антител, описанных в данном документе. Например, может потребоваться улучшение аффинности связывания и/или других биологических свойств антитела. Варианты аминокислотной последовательности антитела получают посредством пептидного синтеза или посредством введения соответствующих изменений нуклеотидов в молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитела. Все описанные ниже модификации аминокислотной последовательности должны приводить к получению антител, которые сохраняют требуемую биологическую активность немодифицированной исходной молекулы (связывание с MUC17).

[63] Термины "аминокислота" или "аминокислотный остаток", как правило, относятся к аминокислоте, имеющей принятое в данной области техники определение, такой как аминокислота, выбранная из группы, состоящей из аланина (Ala или A); аргинина (Arg или R); аспарагина (Asn или N); аспарагиновой кислоты (Asp или D); цистеина (Cys или C); глутамина (Gln или Q); глутаминовой кислоты (Glu или E); глицина (Gly или G); гистидина (His или H); изолейцина (Ile или I); лейцина (Leu или L); лизина (Lys или K); метионина (Met или M); фенилаланина (Phe или F); пролина (Pro или P); серина (Ser или S); треонина (Thr или T); триптофана (Trp или W); тирозина (Tyr или Y) и валина (Val или V), хотя при необходимости можно использовать модифицированные, синтетические или редкие аминокислоты. В основном существует четыре различных класса аминокислот, определяемые разными боковыми цепями:

- (1) неполярные и нейтральные (незаряженные): Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Val
- (2) полярные и нейтральные (незаряженные): Asn, Cys (являющийся лишь слегка полярным), Gln, Ser, Thr, Trp (являющийся лишь слегка полярным), Tyr
- (3) кислые и полярные (отрицательно заряженные): Asp и Glu
- (4) основные и полярные (положительно заряженные): Arg, His, Lys

[64] Гидрофобные аминокислоты можно разделить в зависимости от того, содержат ли они алифатические или ароматические боковые цепи. Phe и Trp (являющиеся очень гидрофобными), Tyr и His (являющиеся менее гидрофобными) классифицируются как ароматические аминокислоты. Строго говоря, алифатический означает, что боковая цепь содержит только атомы водорода и углерода. Согласно этому строгому определению к аминокислотам с алифатическими боковыми цепями относятся аланин, изолейцин, лейцин (также норлейцин), пролин и валин. Боковая цепь аланина, будучи очень короткой, означает, что он не особенно гидрофобен, а пролин характеризуется необычной геометрией, которая придает ему особые роли в белках. Часто удобно рассматривать метионин в той же категории, что и изолейцин, лейцин и валин, хотя он также содержит атом серы. Объединяющей темой является то, что эти аминокислоты содержат в значительной степени нереакционноспособные и гибкие боковые цепи. Аминокислоты аланин, цистеин, глицин, пролин, серин и треонин часто группируют вместе, так как все они небольшие. Gly и Pro могут влиять на ориентацию цепи.

[65] Модификации аминокислот предусматривают, например, делеции остатков, вставки остатков и/или замены остатков в пределах аминокислотных последовательностей моноклональных антител или связывающих доменов. Любая комбинация делеций, вставок и/или замен используется для получения конечного моноклонального антитела или связывающих доменов при условии, что конечное антитело обладает требуемыми характеристиками, т. е. биологической активностью немодифицированной исходной молекулы (такой как связывание MUC17). Изменения аминокислот также могут изменять посттрансляционные процессы, которым подвергаются антитела, такие как изменение количества или положения сайтов гликозилирования.

[66] Например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислот могут быть вставлены, удалены и/или заменены в каждом из CDR (конечно, в зависимости от их соответствующей длины), тогда как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот могут быть вставлены, удалены и/или заменены в каждом из FR. Вставки аминокислотной последовательности также предусматривают N-концевые и/или C-концевые добавления аминокислот, длина которых составляет, например, от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 остатков до полипептидов, содержащих более 10, например, сто или более остатков, а также вставки одного или нескольких аминокислотных остатков внутри последовательности.

[67] Сайты, представляющие наибольший интерес для аминокислотных модификаций, особенно для аминокислотных замен, предусматривают гипервариабельные участки, в частности отдельные CDR тяжелой и/или легкой цепи, но в данном документе также рассматриваются изменения FR в тяжелой и/или легкой цепи. Замены могут представлять собой консервативные замены, как описано в данном документе. Предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот могут быть заменены в CDR, тогда как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 аминокислот могут быть заменены в каркасных участках (FR) в зависимости от длины

CDR или FR соответственно. Например, если последовательность CDR охватывает 6 аминокислот, подразумевается возможность замены одной, двух или трех из этих аминокислот. Аналогично, если последовательность CDR охватывает 15 аминокислот, подразумевается возможность замены одной, двух, трех, четырех, пяти или шести из этих аминокислот.

[68] Применимый способ идентификации определенных остатков или участков в пределах моноклонального антитела или связывающих доменов, которые являются предпочтительными местами для мутагенеза, называется "аланин-сканирующий мутагенез" и описан, например, в Cunningham B.C. and Wells J.A. (Science. 1989 Jun 2;244(4908):1081-5). В данном случае идентифицируют остаток или группу остатков в пределах антитела (например, заряженные остатки, такие как Arg, His, Lys, Asp и Glu) и заменяют нейтральной или неполярной аминокислотой (наиболее предпочтительно аланином или полиаланином), чтобы повлиять на взаимодействие соответствующей(соответствующих) аминокислоты(аминокислот) с эпитопом белка-мишени. Аланиновое сканирование представляет собой методику, используемую для определения вклада конкретного остатка в стабильность или функцию данного белка. Применение аланина обусловлено его небольшой химически инертной метильной функциональной группой, которая, тем не менее, имитирует предпочтительные конформации вторичной структуры, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда необходимо сохранить размер остатков, подвергаемых мутации, можно использовать крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин. Эта методика также может быть полезной для определения того, играет ли боковая цепь конкретного остатка значительную роль в биологической активности. Аланиновое сканирование обычно сопровождается сайт-направленным мутагенезом или случайным мутагенезом посредством получения библиотеки для ПЦР. Кроме того, были разработаны вычислительные методы для оценки термодинамических параметров, основанные на теоретических заменах аланина. Данные можно тестировать посредством ИР/ЯМР-спектроскопии, математических методов, биоанализов и т. п.

[69] Те местоположения аминокислот, которые демонстрируют функциональную чувствительность к заменам (как определено, например, посредством аланинового сканирования), затем можно уточнить посредством введения дополнительных или других вариантов в сайты замен или вместо них. Таким образом, хотя сайт или участок для введения варианта аминокислотной последовательности определяется предварительно, природа мутации *per se* не нуждается в предварительном определении. Например, чтобы проанализировать или оптимизировать характеристики мутации в данном сайте, можно провести аланин-сканирующий или случайный мутагенез в кодоне- или участке-мишени и провести скрининг экспрессированного моноклонального антитела/вариантов в отношении оптимальной комбинации требуемой активности. Методики осуществления мутаций с заменой в предварительно определенных сайтах в ДНК с известной последовательностью хорошо известны, например, мутагенез с праймером M13 и ПЦР-

мутагенез. Скрининг мутантных вариантов проводят, например, с применением анализов активности связывания антигена (например, MUC17), как описано в данном документе.

[70] Как правило, если аминокислоты заменены в одном или нескольких или во всех CDR тяжелой и/или легкой цепей/вариабельных участков, предусматривается, что полученная таким образом последовательность "с заменами" является на по меньшей мере 60% или 65%, более предпочтительно на 70% или 75%, еще более предпочтительно на 80% или 85% и особенно предпочтительно на 90% или 95% идентичной/гомологичной/подобной "исходной" или "родительской" последовательности CDR. Это означает, что степень идентичности/гомологии/сходства между исходной и замещенной последовательностями зависит от длины CDR. Например, CDR, содержащий всего 5 аминокислот и содержащий одну аминокислотную замену, на 80% идентичен "исходной" или "родительской" последовательности CDR, в то время как CDR, содержащий всего 10 аминокислот и содержащий одну аминокислотную замену, на 90% идентичен "исходной" или "родительской" последовательности CDR. Соответственно, замененные CDR моноклонального антитела по настоящему изобретению могут характеризоваться различными степенями идентичности со своими исходными последовательностями, например, гомология CDRL1 может составлять 80%, тогда как гомология CDRL3 может составлять 90%. Те же соображения применимы к каркасным участками и к полным участкам VH и VL.

[71] "Вариантный CDR" представляет собой CDR с конкретной гомологией, сходством или идентичностью последовательности с родительским CDR по настоящему изобретению и обладает биологической функцией родительского CDR, включая без ограничения по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% специфичности и/или активности родительского CDR. Как правило, гомология, сходство или идентичность аминокислот между отдельными вариантными CDR составляет по меньшей мере 60% с родительскими последовательностями, приведенными в данном документе, и, чаще всего, с возрастающими степенями гомологии, сходства или идентичности, составляющими по меньшей мере 65% или 70%, предпочтительно по меньшей мере 75% или 80%, более предпочтительно по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, и наиболее предпочтительно 95%, 96%, 97%, 98%, 99% и почти 100%. То же самое относится к "вариантному VH" и "вариантному VL". Согласно одному варианту осуществления вариации последовательности в пределах "вариантного VH" и/или "вариантного VL" не распространяются на CDR. Таким образом, настоящее изобретение направлено на антитело, его производное или фрагмент, определенные в данном документе, содержащие последовательности VH и VL, характеризующиеся определенной гомологией/идентичностью/сходством последовательностей (см. выше) с конкретными последовательностями, определенными в данном документе ("родительскими" VH и VL), где последовательности CDR на 100% идентичны конкретным последовательностям CDR, определенным в данном документе ("исходным" CDR).

[72] Предпочтительные замены (замещения) представляют собой консервативные замены. Однако предусмотрена любая замена (включая неконсервативные замены или одну или несколько из "иллюстративных замен", перечисленных в таблице 1 ниже), при условии, что моноклональное антитело () сохраняет свою способность связываться с MUC17, и/или при условии, что его последовательности CDR, FR, VH и/или VL характеризуются степенью идентичности с исходной или родительской последовательностью, составляющей по меньшей мере 60% или 65%, более предпочтительно по меньшей мере 70% или 75%, еще более предпочтительно по меньшей мере 80% или 85%, и особенно предпочтительно по меньшей мере 90% или 95%.

[73] Консервативное замещение (также называемое консервативной мутацией или консервативной заменой) представляет собой аминокислотное замещение, которое изменяет данную аминокислоту на другую аминокислоту со сходными биохимическими свойствами (например, зарядом, гидрофобностью, размером). Консервативные замещения в белках часто оказывают меньшее влияние на функцию белка, чем неконсервативные замены. Консервативные замены показаны в таблице 1. Примеры консервативных замен показаны как "иллюстративные замены". Если такие замены приводят к изменению биологической активности, то можно вносить более существенные изменения, как дополнительно описано в данном документе в отношении классов аминокислот, и продукты можно подвергать скринингу в отношении требуемой характеристики.

Таблица 1. Аминокислотные замены (ак=аминокислота)

Исходная ак	Консервативные замены	Иллюстративные замены
Ala (A)	Небольшая ак	Gly, Ser, Thr
Arg (R)	Полярная ак, в частности Lys	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Полярная ак, в частности Asp	Asp, Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu или другая полярная ак, в частности Asn	Glu, Asn
Cys (C)	Небольшая ак	Ser, Ala
Gln (Q)	Полярная ак, в частности Glu	Glu, Asn
Glu (E)	Asp или другая полярная ак, в частности Gln	Asp, Gln
Gly (G)	Небольшая ак, такая как Ala	Ala
His (H)		Asn, Gln, Arg, Lys, Tyr
Ile (I)	Гидрофобная, в частности алифатическая ак	Ala, Val, Met, Leu, Phe
Leu (L)	Гидрофобная, в частности алифатическая ак	Норлейцин, Ile, Ala, Val, Met
Lys (K)	Полярная ак, в частности Arg	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Гидрофобная, в частности алифатическая ак	Leu, Ala, Ile, Val, Phe
Phe (F)	Ароматическая или гидрофобная ак, в	Tyr, Trp, Leu, Val, Ile, Ala

	частности Tyr	
Pro (P)	Небольшая ак	Ala
Ser (S)	Полярная или небольшая ак, в частности Thr	Thr
Thr (T)	Полярная ак, в частности Ser	Ser
Trp (W)	Ароматическая ак	Tyr, Phe
Tyr (Y)	Ароматическая ак, в частности Phe	Phe, Trp, Thr, Ser
Val (V)	Гидрофобная, в частности алифатическая ак	Leu, Ile, Ala, Met, Phe

[74] Существенные модификации биологических свойств антитела по настоящему изобретению осуществляют посредством отбора замен, которые значительно различаются по своему эффекту в отношении поддержания (а) структуры полипептидного остова в области замены, например, в виде листовой или спиральной конформации, (b) заряда или гидрофобности молекулы в сайте-мишени или (с) объема боковой цепи. Неконсервативные замены обычно влекут за собой замену представителя одного из определенных выше классов аминокислот (таких как полярные, нейтральные, кислые, основные, алифатические, ароматические, небольшие...) на другой класс. Любой остаток цистеина, не принимающий участия в поддержании надлежащей конформации антитела, может быть заменен, как правило на серин, чтобы улучшить устойчивость антитела к окислению.

[75] Идентичность последовательностей, гомологию и/или сходство аминокислотных последовательностей определяют с применением стандартных методик, известных из уровня техники, включая без ограничения алгоритм определения локальной идентичности последовательности согласно Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math. 2:482, алгоритм выравнивания идентичности последовательностей согласно Needleman and Wunsch (J Mol Biol. 1970 Mar;48(3):443-53), способ поиска сходства согласно Pearson and Lipman (Proc Natl Acad Sci USA. 1988 Apr;85(8):2444-8), компьютеризированные реализации данных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Мэдисон, штат Висконсин), программу для последовательностей Best Fit, описанную в Devereux et al. (Nucleic Acids Res. 1984 Jan 11;12(1 Pt 1):387-95), предпочтительно с применением стандартных параметров, или посредством просмотра. Предусматривается, что процент идентичности рассчитывается с помощью FastDB на основании следующих параметров: штраф за несоответствие 1; штраф за введение гэпа 1; штраф за удлинение гэпа 0,33 и штраф за присоединение 30. См. также "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis", Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

[76] Примером используемого алгоритма является PILEUP. PILEUP создает множественное выравнивание последовательностей из группы связанных последовательностей, используя последовательные попарные выравнивания. С его помощью также можно построить дерево, с помощью которого видны кластеризационные

взаимосвязи, используемые для создания выравнивания. В PILEUP используется упрощенный способ прогрессивного выравнивания согласно Feng and Doolittle (J Mol Evol.1987;25(4):351-60); способ аналогичен описанному Higgins and Sharp (Comput Appl Biosci. 1989 Apr;5(2):151-3). Применимые параметры PILEUP включают стандартный штраф за введение гэпа 3,00, стандартный штраф за удлинение гэпа 0,10 и оцениваемые концевые гэпы.

[77] Другим примером используемого алгоритма является алгоритм BLAST, описанный в Altschul et al. (J Mol Biol. 1990 Oct 5;215(3):403-10.); Altschul et al., (Nucleic Acids Res. 1997 Sep 1;25(17):3389-402) и Karlin and Altschul (Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jun 15;90(12):5873-7). Особенно полезной программой BLAST является программа WU-Blast-2, которая была создана Altschul et al. (Methods Enzymol. 1996; 266:460-80). В WU-Blast-2 используется несколько параметров поиска, для большинства из которых установлены значения по умолчанию. Корректируемые параметры установлены со следующими значениями: длина перекрытия=1, доля перекрытия=0,125, пороговая длина слова (T)= П. Параметры HSP S и HSP S2 являются динамическими значениями и устанавливаются самой программой в зависимости от состава конкретной последовательности и состава конкретной базы данных, по которой проводится поиск представляющей интерес последовательности; при этом данные значения могут быть скорректированы для повышения чувствительности.

[78] Дополнительным применимым алгоритмом является BLAST с введением гэпов, о котором сообщается в Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 1997 Sep 1;25(17):3389-402). В BLAST с введением гэпов используют показатели замены из BLOSUM-62; пороговый параметр T установлен на 9; метод двух хитов для запуска удлинений без введения гэпов задает удлинению гэпа k значение $10+k$; X_u установлен на 16, и X_g установлен на 40 для стадии поиска в базе данных и 67 для завершающей стадии алгоритмов. Выравнивания с введением гэпов запускаются с помощью показателя, соответствующего приблизительно 22 битам.

[79] В соответствии с настоящим документом термин "процент (%) идентичности/гомологии/сходства последовательности нуклеиновой кислоты" относительно последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей моноклональное(моноклональные) антитело(антитела), идентифицированное(идентифицированные) в данном документе, определяется как процент нуклеотидных остатков в кандидатной последовательности, которые идентичны нуклеотидным остаткам в кодирующей последовательности антитела. В одном способе выравнивания двух последовательностей и, таким образом, определения их гомологии используется модуль BLASTN из WU-Blast2, в котором установлены параметры по умолчанию, с длиной перекрытия и долей перекрытия, установленными на 1 и 0,125 соответственно. Как правило, гомология, сходство или идентичность последовательностей нуклеиновой кислоты между нуклеотидными последовательностями, кодирующими отдельные вариантные CDR, и нуклеотидными последовательностями, приведенными в

данном документе, составляют по меньшей мере 60%, и, чаще всего, с возрастающими степенями гомологии, сходства или идентичности, составляющими по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% и почти 100%. Опять же, то же самое относится к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей "вариантный VH" и/или "вариантный VL".

[80] Термин "производное антитела" согласно настоящему изобретению также может предусматривать фрагменты полноразмерных антител, такие как VH, VHH, VL, (s)dAb, Fv, легкая цепь (VL-CL), Fd (VH-CH1), тяжелая цепь, Fab, Fab', F(ab')₂ или "г IgG" ("полуантитело", состоящее из тяжелой цепи и легкой цепи). Фрагмент антитела может быть получен посредством ферментативного или химического расщепления интактных антител. s согласно настоящему изобретению также могут предусматривать модифицированные фрагменты антител, также называемые вариантами антител или производными антител. Примеры включают без ограничения scFv, ди-scFv или би(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежка, scFab, Fab₂, Fab₃, диатела, одноцепочечные диатела, tandemные диатела (Tandab), tandemные ди-scFv, tandemные три-scFv, "миниантитела", проиллюстрированные структурой, которая является следующей: (VH-VL-CH₃)₂, (scFv-CH₃)₂, ((scFv)₂-CH₃+CH₃), ((scFv)₂-CH₃) или (scFv-CH₃-scFv)₂, мультиантитела, такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как нанотела или антитела с единственным варибельным доменом, содержащие только один варибельный участок, который может представлять собой VHH, VH или VL, которые специфически связывают антиген или мишень независимо от других варибельных участков или доменов. Дополнительными возможными форматами s согласно настоящему изобретению являются перекрестно взаимодействующие антитела, максиантитела, конструкции на основе гетеро-Fc, конструкции на основе моно-Fc и конструкции на основе scFc. Примеры этих форматов будут описаны в данном документе ниже. Более того, определение термина "антитело" предусматривает молекулы, состоящие только из одной полипептидной цепи, а также молекулы, состоящие из двух, трех, четырех или более полипептидных цепей, при этом цепи могут быть либо идентичными (гомодимеры, гомотримеры или гомоолигомеры), либо различными (гетеродимер, гетеротример или гетероолигомер). Примеры идентифицированных выше антител и их фрагментов, вариантов, производных и связывающих доменов, полученных из них, описаны *inter alia* в Harlow and Lane, *Antibodies: A laboratory manual*, CSHL Press (1988); Kontermann and Dübel, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010 и Little, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009.

[81] Термин "связывающий домен" или "домен, который связывается с..." характеризует в связи с настоящим изобретением домен антитела, который специфически связывается с эпитопом/взаимодействует с эпитопом/распознает эпитоп на мишени или антигене (в данном случае MUC17). Структура и функция связывающего домена основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной молекулы

иммуноглобулина. Следовательно, "связывающий домен" или "домен, который связывается с..." может предусматривать минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают иммуноспецифическое связывание мишени. Данное минимальное структурное требование связывающего домена может, например, определяться наличием по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH), предпочтительно всех шести CDR. "Домен, который связывается с" (или "связывающий домен") обычно может содержать вариабельный участок легкой цепи (VL) антитела и вариабельный участок тяжелой цепи (VH) антитела; однако он не обязательно должен содержать оба участка, а может содержать только один из VH или VL. Fd-фрагменты, например, часто в некоторой мере сохраняют антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена.

[82] Примеры формата "домен, который связывается с" (или "связывающий домен") или s включают без ограничения полноразмерные антитела, фрагменты полноразмерных антител (такие как VH, VHH, VL), (s)dAb, Fv, легкую цепь (VL-CL), Fd (VH-CH1), тяжелую цепь, Fab, Fab', F(ab')₂ или "r IgG" ("полуантитело")), варианты или производные антител, такие как scFv, ди-scFv или би(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежка, scFab, Fab₂, Fab₃, диатела, одноцепочечные диатела, tandemные диатела (Tandab), tandemные ди-scFv, tandemные три-scFv, "миниантитела" (выбранные из таких форматов, как (VH-VL-CH3)₂, (scFv-CH3)₂, ((scFv)₂-CH3+CH3)), ((scFv)₂-CH3) или (scFv-CH3-scFv)₂, мультиантитела, такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как нанотела, или антитела с единственным вариабельным доменом, содержащие только один вариабельный участок, который может представлять собой VHH, VH или VL. Дополнительные примеры формата "домен, который связывается с" (или "связывающий домен") включают (1) фрагмент или вариант антитела, содержащий VL, VH, CL и CH1 (такой как Fab); (2) фрагмент или вариант антитела, содержащий два связанных Fab-фрагмента (например, F(ab')₂); (3) фрагмент или вариант антитела, содержащий VH и CH1 (такой как Fd); (4) фрагмент или вариант антитела, содержащий VL и CL (такой как легкая цепь); (5) фрагмент или вариант антитела, содержащий VL и VH (такой как Fv); (6) фрагмент dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), который содержит домен VH; (7) вариант антитела, содержащий по меньшей мере три выделенных CDR тяжелой и/или легкой цепи, и (7) одноцепочечный Fv (scFv). Примеры вариантов осуществления антитела согласно настоящему изобретению описаны, например, в WO 00/006605, WO 2005/040220, WO 2008/119567, WO 2010/037838, WO 2013/026837, WO 2013/026833, US 2014/0308285, US 2014/0302037, WO 2014/144722, WO 2014/151910 и WO 2015/048272.

[83] В scFv участок VH и участок VL расположены в порядке VH-VL или VL-VH (от N- к С-концу). Предусматривается, что участки VH и VL связаны посредством линкера, предпочтительно пептидного линкера. Согласно одному варианту осуществления VH-участок расположен на N-конце относительно линкера, а VL-участок расположен на С-конце относительно линкера. Кроме того, возможно, что два домена scFv соединены

посредством линкера, предпочтительно пептидного линкера. scFv может, например, содержать домены в таком порядке (от N-конца к С-концу): первый домен - линкер - второй домен. Возможен и обратный порядок (второй домен - линкер - первый домен).

[84] Линкеры предпочтительно представляют собой пептидные линкеры, более предпочтительно короткие пептидные линкеры. В соответствии с настоящим изобретением "пептидный линкер" предусматривает аминокислотную последовательность, которая соединяет аминокислотные последовательности одного домена с другим (вариабельным и/или связывающим) доменом (например, вариабельным доменом или связывающим доменом) антитела. Важной технической особенностью такого пептидного линкера является то, что у него отсутствует какая-либо полимеризационная активность. К подходящим пептидным линкерам относятся описанные в патентах США 4751180 и 4935233 или WO 88/09344. В контексте настоящего изобретения "короткий" линкер содержит от 2 до 50 аминокислот, предпочтительно от 3 до 35, от 4 до 30, от 5 до 25, от 6 до 20 или от 6 до 17 аминокислот. Линкер между двумя вариабельными участками одного связывающего домена может характеризоваться другой длиной (например, может быть больше) по сравнению с линкером между двумя связывающими доменами. Например, длина линкера между двумя вариабельными участками одного связывающего домена может составлять от 7 до 15 аминокислот, предпочтительно от 9 до 13, а длина линкера между двумя связывающими доменами может составлять от 3 до 10 аминокислот, предпочтительно от 4 до 8. Кроме того, предусматривается, что пептидные линкеры представляют собой глициновые/сериновые линкеры. Большинство аминокислот в глициновых/сериновых линкерах выбраны из глицина и серина.

[85] Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения антитело по настоящему изобретению, которое связывается с MUC17, может представлять собой "одноцепочечное антитело". Хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов посредством искусственного линкера, как описано выше, который позволяет им образовывать единую белковую цепь, в которой участки VL и VH спариваются с образованием моновалентной молекулы; см., например, Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Эти фрагменты антител получают с применением общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты оценивают в отношении функции таким же образом, как полноразмерные антитела или IgG. Следовательно, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) представляет собой слитый белок на основе вариабельных областей тяжелой цепи (VH) и легкой цепи (VL) иммуноглобулинов, обычно соединенных коротким линкерным пептидом. Линкер обычно богат глицином для обеспечения гибкости, а также серином или, кроме того, треонином для обеспечения растворимости и может соединять N-конец VH с С-концом VL или *vice versa*. Этот белок сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина, несмотря на удаление константных участков и введение линкера.

[86] Антитела, называемые "однодоменными антителами", содержат один (мономерный) переменный участок антитела, который способен селективно связываться со специфическим антигеном независимо от других переменных участков. Первые однодоменные антитела были сконструированы из антител с тяжелыми цепями, обнаруженных у верблюдов, и они называются фрагментами VHH. Хрящевые рыбы также имеют антитела с тяжелыми цепями (IgNAR), из которых могут быть получены однодоменные антитела, называемые фрагментами VNAR. Альтернативный подход заключается в разделении димерных переменных участков обычных иммуноглобулинов на мономеры с получением таким образом VH или VL в качестве однодоменного Ab. Хотя большинство исследований однодоменных антител в настоящее время основано на переменных участках тяжелой цепи, также было показано, что нанотела, полученные из легких цепей, специфически связываются с эпитопами-мишенями. Примеры однодоменных антител называются sdAb, нанотелами или антителами с единственным переменным доменом. Следовательно, (однодоменное mAb)₂ представляет собой моноклональное антитело, состоящее из (по меньшей мере) двух однодоменных моноклональных антител, которые по отдельности выбраны из группы, состоящей из VH, VL, VHH и VNAR. Линкер предпочтительно находится в форме пептидного линкера. Сходным образом, "scFv-однодоменное mAb" представляет собой моноклональное антитело, состоящее из по меньшей мере одного однодоменного антитела, описанного выше, и одной молекулы scFv, описанной выше. Опять же линкер предпочтительно находится в форме пептидного линкера.

[87] Согласно одному варианту осуществления антитело или которое связывается с MUC17 находится в форме одного или нескольких полипептидов или в форме белков. В дополнение к белковым частям такие полипептиды или белки могут содержать небелковые части (например, химические линкеры или химические сшивающие средства, такие как глутаровый альдегид).

[88] Пептиды представляют собой короткие цепи из аминокислотных мономеров, соединенных ковалентными пептидными (амидными) связями. Следовательно, пептиды относятся к широким химическим классам биологических олигомеров и полимеров. Аминокислоты, которые являются частью пептидной или полипептидной цепи, называются "остатками" и могут быть последовательно пронумерованы. Все пептиды, за исключением циклических пептидов, содержат N-концевой остаток на одном конце и C-концевой остаток на другом конце пептида. Олигопептид состоит только из нескольких аминокислот (обычно от двух до двадцати). Полипептид представляет собой более длинную непрерывную и неразветвленную пептидную цепь. Пептиды отличаются от белков по размеру, и в качестве условного эталона можно понимать, что они содержат 50 или меньше аминокислот. Белки состоят из одного или нескольких полипептидов, обычно организованных биологически функциональным образом. Хотя аспекты лабораторных методик, применяемых в случае пептидов по сравнению с пептидами и белками, различаются (например, специфические особенности электрофореза, хроматографии и т.

п.), границы размеров, которые отличают пептиды от белков, не являются абсолютными. Следовательно, в контексте настоящего изобретения термины "пептид", "полипептид" и "белок" могут использоваться взаимозаменяемо, и часто предпочтительным является термин "полипептид". Термины "пептид", "полипептид" и "белок" также относятся к модифицированным естественным образом пептидам/полипептидам/белкам, где модификация осуществляется посредством, например, посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т. п. "Пептид", "полипептид" или "белок", упоминаемые в данном документе, также могут быть модифицированы химическим путем. Такие модификации хорошо известны из уровня техники и описаны в данном документе ниже.

[89] Термины "(специфически или иммуноспецифически) связывается с", "(специфически или иммуноспецифически) распознает" или "(специфически или иммуноспецифически) вступает во взаимодействие с" означают в соответствии с настоящим изобретением, что антитело или связывающий домен взаимодействует или (иммуно-)специфически взаимодействует с данным эпитопом на молекуле-мишени (антигене), в данном случае MUC17. Это взаимодействие или ассоциация происходит чаще, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией вышеупомянутого с эпитопом на конкретной мишени, чем с альтернативными веществами (молекулами, не являющимися мишенями). Однако вследствие сходства последовательностей между гомологичными белками разных видов антитело или связывающий домен, который иммуноспецифически связывается со своей мишенью (например, мишенью человека), может, однако, перекрестно взаимодействовать с гомологичными молекулами-мишенями разных видов (например, от приматов, отличных от человека, таких как яванские макаки). Следовательно, термин "специфическое/иммуноспецифическое связывание" может предусматривать связывание антитела или связывающего домена с эпитопами или структурно родственными эпитопами более чем одного вида.

[90] В контексте настоящего изобретения термин "эпитоп" относится к части или участку антигена, который распознается/иммуноспецифически распознается связывающим доменом, антителом или его производным. "Эпитоп" является антигенным и, таким образом, термин эпитоп иногда также называется "антигенной структурой" или "антигенной детерминантой". Часть связывающего домена, антитела или, которая связывается с эпитопом, называется паратопом. Считается, что специфическое связывание осуществляется благодаря специфическим мотивам в аминокислотной последовательности связывающего домена, антитела или антигена. Таким образом, связывание достигается за счет их первичной, вторичной и/или третичной структуры, а также за счет потенциальных вторичных модификаций указанных структур. Специфическое взаимодействие паратопа с его антигенной детерминантой может приводить к простому связыванию указанного сайта с антигеном. В некоторых случаях специфическое взаимодействие может в качестве альтернативы или дополнительно

приводить к инициации сигнала, например, вследствие индукции изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т. п.

[91] Эпитопы белковых антигенов делятся на две категории, конформационные эпитопы и линейные эпитопы, на основании их структуры и взаимодействия с паратопом. Конформационный эпитоп состоит из прерывистых частей аминокислотной последовательности антигена. Эти эпитопы взаимодействуют с паратопом за счет особенностей трехмерной поверхности и формы или третичной структуры (сворачивания) антигена. Способы определения конформации эпитопов включают без ограничения рентгеновскую кристаллографию, двумерную спектроскопию ядерного магнитного резонанса (2D-ЯМР) и спектроскопию электронного парамагнитного резонанса (EPR) с сайт-направленным спин-мечением. Напротив, линейные эпитопы взаимодействуют с паратопом за счет своей первичной структуры. Линейный эпитоп образован непрерывной последовательностью аминокислот антигена и, как правило, содержит по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4, и чаще по меньшей мере 5, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7, например, от приблизительно 8 до приблизительно 10 аминокислот в уникальной последовательности.

[92] Способ картирования эпитопов MUC17 описан следующим образом: предварительно определенный участок (обычно непрерывный аминокислотный отрезок) в пределах внеклеточного домена белка MUC17 человека заменяют/замещают соответствующим участком MUC17 другого вида (например, мыши, но можно использовать и другие виды, при условии, что антитело перекрестно не взаимодействует с молекулами, полученными от данных видов). Эти химеры MUC17 человека/MUC17 мыши (или других видов) могут экспрессироваться на поверхности клеток-хозяев (таких как клетки CHO). Связывание антитела или можно тестировать посредством FACS-анализа. Если связывание антитела с химерной молекулой полностью нарушается или если наблюдается значительное снижение связывания, можно сделать вывод, что участок MUC17 человека, который был удален из этой химерной молекулы, необходим для иммуноспецифического распознавания эпитоп-паратоп. Указанное снижение связывания предпочтительно составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40% или 50%; более предпочтительно по меньшей мере 60%, 70% или 80% и наиболее предпочтительно 90%, 95% или даже 100% по сравнению со связыванием с MUC17 человека (дикого типа), где связывание с MUC17 человека принято за 100%. В качестве альтернативы, описанный выше анализ картирования эпитопа можно модифицировать посредством введения одной или нескольких точечных мутаций в последовательность MUC17. Эти точечные мутации могут, например, отражать различия между MUC17 человека и MUC17 мыши (или других видов).

[93] Дополнительный способ определения вклада конкретного остатка антигена-мишени в распознавание антителом или связывающим доменом представляет собой аланиновое сканирование (см., например, Morrison KL & Weiss GA. *Curr Opin Chem Biol*. 2001 Jun;5(3):302-7), где каждый анализируемый остаток заменяют аланином, например,

посредством сайт-направленного мутагенеза. Применение аланина обусловлено его небольшой химически инертной метильной функциональной группой, которая, тем не менее, имитирует эталонные конформации вторичной структуры, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда требуется сохранить размер остатков, подвергаемых мутации, можно использовать крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин.

[94] Взаимодействие между моноклональным антителом и эпитопом антигена-мишени подразумевает, что вариабельные участки проявляют заметную или значительную аффинность к эпитопу/антигену-мишени (в данном случае MUC17) и, как правило, не проявляют значительной аффинности к белкам или антигенам, отличным от антигена-мишени, несмотря на обсужденную выше перекрестную реактивность с гомологичными мишенями, например, от других видов. "Значительная аффинность" предусматривает связывание с аффинностью (константа диссоциации, KD), составляющей приблизительно $\leq 10^{-6}$ М. Предпочтительно связывание считается специфическим, если аффинность связывания составляет приблизительно $\leq 10^{-7}$ М, $\leq 10^{-8}$ М, $\leq 10^{-9}$ М или $\leq 10^{-10}$ М. Следовательно, предусматривается, что моноклональные антитела (или s) по настоящему изобретению характеризуются аффинностью (KD) к MUC17, составляющей приблизительно $\leq 10^{-7}$ М, $\leq 10^{-8}$ М, $\leq 10^{-9}$ М или $\leq 10^{-10}$ М. Эти значения предпочтительно измеряют в анализе поверхностного плазмонного резонанса, таком как анализ Biacore.

[95] Можно легко протестировать, взаимодействует ли антитело (иммуно)специфически с мишенью или связывается с ней, например, посредством сравнения аффинности указанного антитела к его требуемому белку-мишени или антигену с аффинностью указанного антитела к белкам или антигенам, не являющимся мишенями (в данном случае к белкам, отличным от MUC17). Предпочтительно антитело по настоящему изобретению не связывается в значительной степени с белками или антигенами, отличными от MUC17, за исключением случаев, когда в антитело/по настоящему изобретению преднамеренно введен какой-либо дополнительный связывающий домен(домены), направленный против дополнительной мишени. Термин "не связывается в значительной степени" означает, что моноклональное антитело (или) по настоящему изобретению не связывается с белком или антигеном, отличным от MUC17. Следовательно, проявляемая реактивность составляет $\leq 30\%$, предпочтительно $\leq 20\%$, более предпочтительно $\leq 10\%$, особенно предпочтительно $\leq 9\%$, $\leq 8\%$, $\leq 7\%$, $\leq 6\%$, $\leq 5\%$, $\leq 4\%$, $\leq 3\%$, $\leq 2\%$ или $\leq 1\%$ к белкам или антигенам, отличным от MUC17, где связывание с MUC17 принято за 100%. "Реактивность" может, например, выражаться в значении аффинности (см. выше). Предусматривается, что моноклональное антитело (или производное, связывающий домен и т. п.) по настоящему изобретению не связывается или не связывается в значительной степени, не взаимодействует, не распознает, не связывается иммуноспецифически и/или перекрестно не взаимодействует с BAFF-R человека или TACI человека.

[96] Антитело по настоящему изобретению может представлять собой "антитело, полученное *in vitro*" и/или "рекомбинантное антитело". В контексте настоящего изобретения термин "полученный *in vitro*" относится к антителу согласно приведенному выше определению, где весь связывающий участок или его часть (например, по меньшей мере один CDR) получают в ходе отбора, не осуществляемого клетками иммунной системы, например, посредством фагового дисплея *in vitro*, на белковом чипе или посредством любого другого способа, в котором кандидатные аминокислотные последовательности можно тестировать в отношении их способности к связыванию с антигеном. Предпочтительно этот термин, таким образом, предусматривает последовательности, полученные исключительно посредством геномной перегруппировки в иммунной клетке в организме животного. Предусматривается, что антитело получают или можно получать посредством фагового дисплея, или способов скрининга библиотек, или посредством прививания последовательностей CDR из уже существующего антитела на каркас. "Рекомбинантное антитело" представляет собой антитело, созданное или полученное с применением (*inter alia*) технологии рекомбинантной ДНК или генной инженерии.

[97] Предпочтительный тип аминокислотной вариации с заменой в молекуле антитела по настоящему изобретению включает замену одного или нескольких остатков в пределах гипервариабельного участка структуры родительского антитела. Как правило, полученный вариант(варианты), отобранный для дальнейшей разработки, будет иметь улучшенные биологические свойства по сравнению со структурой родительского антитела, из которого они получены. Удобный способ получения таких вариантов с заменами включает созревание аффинности с применением фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельного участка (например, 6-7 сайтов) подвергают мутации с получением всех возможных аминокислотных замен в каждом сайте. Полученные таким образом варианты подвергают дисплею в моновалентном виде на частицах нитевидного фага в качестве слияний с продуктом гена Φ M13, упакованных в каждой частице. Затем фаг-дисплейные варианты подвергают скринингу в отношении их биологической активности (например, аффинности связывания), как раскрыто в данном документе. Чтобы идентифицировать кандидатные сайты гипервариабельного участка, вносящие значительный вклад в связывание антигена (кандидаты для модификации), также можно проводить аланин-сканирующий мутагенез. В качестве альтернативы или дополнительно может быть полезно проанализировать кристаллическую структуру комплекса между антигеном и антителом или связывающим доменом, чтобы идентифицировать точки контакта между связывающим доменом антитела и его специфическим антигеном. Такие контактирующие остатки и соседние остатки являются кандидатами для замены согласно методикам, разработанным в данном документе. После получения таких вариантов панель вариантов подвергают описанному в данном документе скринингу, и для дальнейшей разработки можно отбирать антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, s или связывающие домены с лучшими свойствами в одном или нескольких релевантных

анализах.

[98] Согласно одному варианту осуществления антитело получено от мыши. Термин "антитело" предусматривает антитела и связывающие домены, соответственно, содержащие полученные из антител участки, такие как переменные и константные участки или домены, которые в значительной степени соответствуют последовательностям иммуноглобулинов зародышевого типа, известным из уровня техники. Связывающие домены по настоящему изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевого типа (например, могут содержать мутации, введенные за счет случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или за счет соматической мутации *in vivo*), например, в CDR, и в частности в CDR3. Связывающие домены антител могут содержать по меньшей мере одно, два, три, четыре, пять или более положений, замещенных аминокислотным остатком, не кодируемым последовательностью иммуноглобулина зародышевого типа. Определение антител и связывающих доменов, используемое в данном документе, также предусматривает антитела и связывающие домены, которые предусматривают только последовательности антител, не измененные искусственным путем, и/или генетически измененные последовательности антител.

[99] Предусматривается, что антитела по настоящему изобретению являются "выделенными" или "практически чистыми" антителами. Термины "выделенный" или "практически чистый", применяемые для описания антител, описанных в данном документе, означают антитело, которое было идентифицировано, отделено и/или извлечено из компонента его среды получения. Предпочтительно антитело не связано или практически не связано со всеми остальными компонентами его среды получения. Загрязняющие компоненты из его среды получения, такие как полученные из рекомбинантных трансфицированных клеток, представляют собой материалы, которые могут помешать, например, диагностическим путям применения антитела и могут предусматривать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые соединения. Понятно, что выделенное или практически чистое антитело может составлять от 5% до 99,9% по весу от общего содержания белка/полипептида в данном образце, в зависимости от обстоятельств. Требуемое антитело можно получать в значительно более высокой концентрации с применением индуцируемого промотора или промотора с высокой экспрессией. Данное определение предусматривает получение антитела в широком ряде организмов и/или клеток-хозяев, которые известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления антитело будут очищать (1) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности, используя секвенатор с вращающимся стаканом, или (2) до однородности посредством SDS-PAGE в невозстанавливающих или восстанавливающих условиях с применением окрашивания кумасси синим или предпочтительно серебром. Обычно, однако, выделенное антитело будет получено посредством по меньшей мере одной стадии очистки.

[100] Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения моноклональное антитело или связывающий домен содержит участок VH, содержащий VH-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 2, VH-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 3, и VH-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 4, и участок VL, содержащий VL-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 6, VL-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 7, и VL-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 8.

[101] Кроме того, предусматривается, что антитело по настоящему изобретению связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из а), из b) или из c) выше, или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из а), из b) или из c) выше.

[102] Связывается ли антитело или связывающий домен с тем же эпитопом MUC17 (или внеклеточного домена MUC17), что и другое данное антитело или связывающий домен, можно определить посредством различных анализов, например, посредством эпитопного картирования с химерными или мутантными молекулами MUC17, как описано, например, в WO 2013/072406. В данном документе описаны другие способы определения эпитопов, такие как аланиновое сканирование (см., например, Morrison KL & Weiss GA. *Curr Opin Chem Biol.* 2001 Jun;5(3):302-7), где каждый остаток в пределах анализируемой аминокислотной последовательности-мишени заменяют аланином, например, посредством сайт-направленного мутагенеза. Применение аланина обусловлено его небольшой химически инертной метильной функциональной группой, которая, тем не менее, имитирует эталонные конформации вторичной структуры, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда требуется сохранить размер остатков, подвергаемых мутации, можно использовать крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин. Данный способ, при котором в последовательность белка-мишени вводят систематические мутации аминокислот и тестируют связывание антитела с каждым мутантным белком для идентификации аминокислот, которые составляют эпитоп, также называют "сайт-направленным мутагенезом". Другими способами, доступными для картирования эпитопов антител на антигенах-мишенях, являются эпитопное картирование посредством "шотган-мутагенеза" с высокой пропускной способностью, масс-спектрометрия с перекрестным связыванием, рентгеновская сокристаллография, криогенная электронная микроскопия и водородно-дейтериевый обмен.

[103] Конкурирует ли антитело за связывание с антигеном (таким как MUC17) с другим данным антителом, можно измерить в конкурентном анализе, таком как конкурентный ELISA. Также можно использовать связанные с авидином микрочастицы (гранулы). Аналогично с покрытием авидином планшета для ELISA при проведении реакции с биотинилированным белком каждую из этих гранул можно использовать в качестве субстрата для проведения анализа. Антигеном покрывают гранулу, а затем ее предварительно покрывают первым антителом. Добавляют второе антитело и определяют присутствие какого-либо дополнительного связывания. Считывание данных происходит посредством проточной цитометрии. Можно использовать клеточный конкурентный анализ с применением либо клеток, которые естественным образом экспрессируют

MUC17, либо клеток, которые были стабильно или временно трансформированы с помощью MUC17. Термин "конкурирует за связывание" в контексте настоящего изобретения означает, что конкуренция между двумя тестируемыми антителами составляет по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%, как определено посредством любого из анализов, раскрытых выше.

[104] Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения антитело содержит:

участок VH, приведенный под SEQ ID NO: 5;

участок VL, приведенный под любым из SEQ ID NO: 9;

или моноклональное антитело по настоящему изобретению

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из с), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из с);

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из d), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из d), или

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из е), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из е).

[105] Предусматривается, что моноклональное антитело по настоящему изобретению (или "первое моноклональное антитело") и/или второе моноклональное антитело, определенные в данном документе, связывается(связываются) с MUC17 в образце. Согласно одному варианту осуществления этот образец может представлять собой биологический образец. Согласно одному варианту осуществления образец представляет собой образец человека, т. е. биологический образец человека. Биологический образец может представлять собой образец сыворотки крови, образец плазмы крови, образец крови, образец костного мозга или образец ткани (человека). Образец также может представлять собой надосадочную жидкость, полученную из клеточной культуры моноклеарных клеток костного мозга (человека) или моноклеарных клеток периферической крови (человека). Образец может быть получен от субъекта, например, субъекта-человека с подозрением на наличие или с наличием (диагностированного) заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или субъекта, прошедшего лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17.

[106] "Кровь" представляет собой жидкость организма человека и других животных, которая доставляет в клетки необходимые вещества, такие как питательные вещества и кислород, и выводит конечные продукты метаболизма из этих же клеток. У позвоночных кровь состоит из клеток крови, суспендированных в плазме крови. Плазма крови или "плазма" представляет собой жидкий компонент крови, в котором суспендированы несколько типов клеток крови. Она представляет собой главным образом воду и содержит растворенные белки (такие как сывороточные альбумины, глобулины,

фибриноген и другие), глюкозу, факторы свертывания крови, электролиты, гормоны, углекислый газ и кислород. Сыворотка крови или "сыворотка" представляет собой плазму крови без факторов свертывания крови. Таким образом, сыворотка крови содержит все белки плазмы крови, не участвующие в свертывании крови. "Костный мозг" представляет собой полутвердую ткань, которая может находиться в трабекулярных или губчатых частях костей. "Ткань" представляет собой клеточный уровень организации между клетками и целым органом. Ткань представляет собой совокупность сходных клеток и их внеклеточного матрикса одного происхождения, которые вместе выполняют определенную функцию. Затем формируются органы посредством функционального объединения нескольких тканей.

[107] Ковалентные модификации антитела по настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения и обычно, но не всегда, осуществляются посттрансляционно. Например, несколько типов ковалентных модификаций антитела вводят в молекулу посредством проведения реакции между конкретными аминокислотными остатками антитела и органическим дериватирующим средством, которое способно вступать в реакцию с определенными боковыми цепями или с N- или C-концевыми остатками. Дериватизация бифункциональными средствами применима для перекрестного сшивания антитела по настоящему изобретению с нерастворимой в воде матрицей-подложкой или поверхностью для применения в различных способах, в частности в способах выявления. Глутаминильные и аспарагинильные остатки часто дезамидируют до соответствующих глутамильных и аспартильных остатков. В качестве альтернативы эти остатки дезамидируют в умеренно кислотных условиях. Любая форма этих остатков находится в пределах объема настоящего изобретения. Другие модификации включают гидроксилирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование α -аминогрупп лизина, аргинина и гистидина боковых цепей (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

[108] Согласно настоящему изобретению моноклональное антитело связано с выявляемой меткой. В некоторых вариантах осуществления ковалентная модификация моноклонального антитела по настоящему изобретению предусматривает добавление одной или нескольких меток, таких как метки для выявления. Метку или группу, используемую в качестве метки, можно присоединять к антителу с помощью спейсерных плеч различной длины, чтобы уменьшить потенциальное стерическое затруднение. Из уровня техники известны различные способы мечения белков, которые можно применять при осуществлении настоящего изобретения. Термин "метка" или "группа, используемая в качестве метки" относится к любой выявляемой метке. В целом метки делятся на множество классов в зависимости от анализа, в котором предполагается их выявление; при этом следующие примеры включают без ограничения

изотопные метки, которые могут представлять собой радиоактивные или тяжелые изотопы, такие как радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{89}Zr , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I);

магнитные метки (например, магнитные частицы);

редокс-активные фрагменты;

оптические красители (включая без ограничения хромофоры, люминофоры и флуорофоры), такие как флуоресцентные группы (например, FITC, родамин, лантаноидные люминофоры), хемилюминесцентные группы и флуорофоры, которые могут представлять собой либо "низкомолекулярные" флуоресцирующие средства, либо белковые флуоресцирующие средства;

ферментативные группы (например, пероксидазу хрена, β -галактозидазу, люциферазу, щелочную фосфатазу);

биотинилированные группы;

предварительно определенные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой застёжки, сайты связывания для вторичных антител, домены, связывающие металлы, эпитопные метки и т. п.).

[109] Под "флуоресцентной меткой" понимают любую молекулу, которая может быть выявлена благодаря присущим ей флуоресцентным свойствам. Подходящие флуоресцентные метки включают без ограничения флуоресцеин, родамин, тетраметилродамин, эозин, эритрозин, кумарин, метилкумарины, пирен, малахитовый зеленый, стильбен, Lucifer Yellow, Cascade Blue J, Texas Red, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, Oregon green, красители Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade Blue, Cascade Yellow и R-фикоэритрин (PE) (Molecular Probes, Юджин, Орегон), FITC, родамин и Texas Red (Pierce, Рокфорд, Иллинойс), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Питтсбург, Пенсильвания). Подходящие оптические красители, включая флуорофоры, описаны в Molecular Probes Handbook от Richard P. Haugland.

[110] Подходящие белковые флуоресцентные метки также включают без ограничения зеленый флуоресцентный белок (GFP), в том числе GFP вида *Renilla*, *Ptilosarcus* или *Aequorea* (Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805), EGFP (Clontech Laboratories, Inc., номер доступа в Genbank® U55762), синий флуоресцентный белок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Монреаль, Квебек, Канада, НЗН 1J9; Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182), желтый флуоресцентный белок с усиленной флуоресценцией (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), люциферазу (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), β -галактозидазу (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) и *Renilla* (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, патенты США №№ 5292658; 5418155; 5683888; 5741668; 5777079; 5804387; 5874304; 5876995; 5925558).

[111] Антитело по настоящему изобретению также может содержать дополнительные домены, которые, например, полезны при выделении молекулы. Домены, которые способствуют выделению антитела, могут быть выбраны из пептидных мотивов или вторично введенных фрагментов, которые могут захватываться в способе выделения, например, колонкой для выделения. Неограничивающие варианты осуществления таких дополнительных доменов включают пептидные мотивы, известные как Мус-метка, НАТ-метка, НА-метка, ТАР-метка, GST-метка, хитин-связывающий домен (CBD-метка), мальтоза-связывающий домен (MBP-метка), Flag-метка, Strep-метка и ее варианты (например, StrepII-метка) и His-метка. Все раскрытые в данном документе антитела, характеризующиеся идентифицированными CDR, могут содержать домен His-метки, который обычно известен как повтор последовательных остатков His в аминокислотной последовательности молекулы, например, из пяти остатков His или из шести остатков His (гексагистидин). His-метка может быть расположена, например, на N- или C-конце антитела. В одном варианте осуществления гексагистидиновая метка связана посредством пептидной связи с C-концом антитела согласно настоящему изобретению.

[112] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующие антитело по настоящему изобретению. Молекулы нуклеиновой кислоты представляют собой биополимеры, состоящие из нуклеотидов. Полинуклеотид представляет собой биополимер, состоящий из 13 или более нуклеотидных мономеров, ковалентно связанных в цепи. ДНК (такая как cDNA) и РНК (такая как mRNA) представляют собой примеры полинуклеотидов/молекул нуклеиновой кислоты с определенной биологической функцией. Нуклеотиды представляют собой органические молекулы, служащие в качестве мономеров или субъединиц молекул нуклеиновых кислот, таких как ДНК или РНК. Молекула нуклеиновой кислоты или полинуклеотид по настоящему изобретению могут быть двухнитевыми или одонитевыми, линейными или кольцевыми. Предусматривается, что молекула нуклеиновой кислоты или полинуклеотид содержится в векторе. Кроме того, предусматривается, что такой вектор содержится в клетке-хозяине. Указанная клетка-хозяин, например, после трансформации или трансфекции вектором или полинуклеотидом/молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, способна к экспрессии антитела. Для этой цели полинуклеотид или молекула нуклеиновой кислоты функционально связаны с регуляторными последовательностями.

[113] Генетический код представляет собой набор правил, посредством которого информация, закодированная в генетическом материале (нуклеиновых кислотах), транслируется в белок. Биологическая расшифровка в живых клетках осуществляется рибосомой, которая связывает аминокислоты в порядке, определяемом mRNA, используя молекулы tRNA для переноса аминокислот и для считывания тринуклеотидов mRNA за раз. Код определяет, как последовательности этих нуклеотидных триплетов, называемых кодонами, определяют, какую аминокислоту следует добавлять следующей во время синтеза белка. За некоторыми исключениями тринуклеотидный кодон в

последовательности нуклеиновой кислоты предопределяет одну аминокислоту. Поскольку большинство генов кодируется абсолютно одинаковым кодом, этот конкретный код часто называют каноническим или стандартным генетическим кодом.

[114] Выврожденность кодонов представляет собой избыточность генетического кода, проявляющуюся как множественность комбинаций кодонов из трех пар оснований, которые определяют аминокислоту. Выврожденность возникает вследствие того, что кодонов больше, чем кодируемых аминокислот. Кодоны, кодирующие одну аминокислоту, могут различаться в любом из трех положений; однако часто эта разница имеет место во втором или третьем положении. Например, оба кодона GAA и GAG определяют глутаминовую кислоту и демонстрируют избыточность; но ни один из них не определяет какую-либо другую аминокислоту и, таким образом, не демонстрирует двусмысленности. Генетические коды разных организмов могут быть смещены в сторону применения одного из нескольких кодонов, которые кодируют одну и ту же аминокислоту, а не других, то есть случайно будет обнаружена большая частота одного, чем ожидалось. Например, лейцин определяется шестью различными кодонами, некоторые из которых редко используются. Доступны таблицы применения кодонов, в которых подробно описаны значения частоты применения кодонов в геноме для большинства организмов. В технологиях с применением рекомбинантных генов обычно используют преимущество этого эффекта при реализации методики, называемой оптимизацией кодонов, в которой эти кодоны используются для конструирования полинуклеотида, предпочтительного для соответствующей клетки-хозяина (например, клетки человека, клетки, полученной от хомяка, клетки *Escherichia coli* или клетки *Saccharomyces cerevisiae*), например, для повышения экспрессии белка. Таким образом, предусматривается, что полинуклеотиды/молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению являются кодон-оптимизированными. Тем не менее, полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело по настоящему изобретению, может быть сконструирована с применением любого кодона, который кодирует требуемую аминокислоту.

[115] Согласно одному варианту осуществления полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, кодирующая антитело по настоящему изобретению, находится в форме одной одиночной молекулы или в форме двух или более отдельных молекул. Если по настоящему изобретению представляет собой одну цепь, то полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая такую конструкцию, вероятнее всего также будет находиться в форме одной одиночной молекулы. Однако также предусматривается, что разные компоненты антитела (такие как тяжелая цепь и легкая цепь) располагаются в отдельных полипептидных цепях, и в этом случае полинуклеотид/молекула нуклеиновой кислоты, вероятнее всего, находится в форме двух (или более) отдельных молекул.

[116] То же самое относится к вектору, содержащему полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Если антитело по настоящему

изобретению представляет собой одноцепочечное антитело, один вектор может содержать полинуклеотид, который кодирует антитело, в одном единственном местоположении (в виде одной, одиночной открытой рамки считывания, ORF). Один вектор также может содержать два или более полинуклеотидов/молекул нуклеиновой кислоты в разных местоположениях (с отдельными ORF), каждая из которых кодирует другой компонент антитела, такой как тяжелая цепь и легкая цепь по настоящему изобретению. Предусматривается, что вектор, содержащий полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, находится в форме одного одиночного вектора или двух или более отдельных векторов. В одном варианте осуществления и с целью экспрессии антитела в клетке-хозяине клетка-хозяин по настоящему изобретению должна содержать полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело, или вектор, содержащий такой полноразмерный полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты, что означает, что все компоненты антитела, независимо от того, закодированы ли они в одной одиночной молекуле или в отдельных молекулах/местоположениях, будут собираться после трансляции и вместе образовывать биологически активное антитело по настоящему изобретению.

[117] Настоящее изобретение также предусматривает вектор, содержащий полинуклеотид/молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Вектор представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, используемую в качестве среды-носителя для переноса (чужеродного) генетического материала в клетку, обычно для репликации и/или экспрессии. Термин "вектор" охватывает плазмиды, вирусы, космиды и искусственные хромосомы, но не ограничивается ими. Некоторые векторы сконструированы специально для клонирования (клонировующие векторы), другие - для экспрессии белков (экспрессионные векторы). Для амплификации своей вставки главным образом используют так называемые транскрипционные векторы. Манипуляции с ДНК обычно проводят с применением векторов *E. coli*, которые содержат элементы, необходимые для их поддержания в клетках *E. coli*. Однако векторы также могут содержать элементы, которые позволяют им поддерживаться в другом организме, таком как клетки дрожжей, растений или млекопитающих, и такие векторы называются челночными векторами. Введение вектора в клетку-мишень или клетку-хозяина обычно называется трансформацией в случае бактериальных клеток и трансфекцией в случае эукариотических клеток, в то время как введение вирусного вектора часто называют трансдукцией.

[118] Обычно сконструированные векторы содержат точку начала репликации, сайт множественного клонирования и маркер для отбора. Собственно вектор, как правило, представляет собой нуклеотидную последовательность, обычно последовательность ДНК, которая содержит вставку (трансген) и более крупную последовательность, которая служит в качестве "остова" вектора. Хотя генетический код определяет полипептидную последовательность для данной кодирующей области, другие геномные участки могут влиять на то, когда и где продуцируются эти полипептиды. Следовательно, современные

векторы могут содержать дополнительные элементы помимо трансгенной вставки и остова: промотор, генетический маркер, устойчивость к антибиотикам, репортерный ген, нацеливающаяся последовательность, метку для очистки белка. Векторы, называемые экспрессионными векторами (экспрессионными конструкциями), специально предназначены для экспрессии трансгена в клетке-мишени и обычно содержат регуляторные последовательности.

[119] Термин "регуляторные последовательности" относится к последовательностям ДНК, необходимым для экспрессии функционально связанной кодирующей последовательности в организме-хозяине. Например, регуляторные последовательности, которые подходят для прокариот, предусматривают промотор, необязательно операторную последовательность и сайт связывания рибосомы. Известно, что эукариотические клетки используют промоторы, сигналы полиаденилирования, последовательность Kozak и энхансеры.

[120] Нуклеиновая кислота "функционально связана", если она размещена в функциональной взаимосвязи с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК, кодирующая препоследовательность или лидерную последовательность для секреции, функционально связана с ДНК, кодирующей полипептид, если она экспрессируется в виде белка-предшественника, который участвует в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они влияют на транскрипцию последовательности, или сайт связывания рибосомы функционально связан с кодирующей последовательностью, если он расположен таким образом, чтобы содействовать трансляции. В целом "функционально связанные" означает, что связанные нуклеотидные последовательности являются смежными, а в случае лидерной последовательности для секреции являются смежными и находятся в одной рамке считывания. При этом энхансеры не должны быть смежными. Связывание осуществляется путем лигирования в удобных сайтах рестрикции. Если такие участки не существуют, используют синтетические адапторы или линкеры в соответствии с традиционной практикой.

[121] "Трансфекция" представляет собой процесс преднамеренного введения молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов (в том числе векторов) в клетки-мишени. Этот термин используется в основном для невирусных методик в эукариотических клетках. Трансдукцию часто используют для описания опосредованного вирусом переноса молекул нуклеиновых кислот или полинуклеотидов. Трансфекция клеток животных, как правило, включает открытие временных пор или "отверстий" в клеточной мембране, чтобы обеспечить поглощение материала. Трансфекцию можно осуществлять с применением биологических частиц (например, при вирусной трансфекции, также называемой вирусной трансдукцией), химических способов (таких как применение фосфата кальция, липофекция, фуген, катионные полимеры, наночастицы) или физической обработки (такой как электропорация, микроинъекция, генная пушка, сжатие клеток, магнитофекция, гидростатическое давление, импалефекция,

обработка ультразвуком, оптическая трансфекция, тепловой шок).

[122] Термин "трансформация" используется для описания невирусного переноса молекул нуклеиновой кислоты или полинуклеотидов (включая векторы) в клетки бактерий и в эукариотические клетки, отличные от животных клеток, включая клетки растений. Следовательно, трансформация представляет собой генетическое изменение бактериальной клетки или эукариотической клетки, отличной от животной клетки, в результате прямого поглощения через клеточную(клеточные) мембрану(мембраны) из окружающей среды и последующее включение экзогенного генетического материала (молекул нуклеиновой кислоты). Трансформацию можно выполнять с помощью искусственных средств. Для того, чтобы произошла трансформация, клетки или бактерии должны находиться в состоянии компетентности, которое может наступать в виде ограниченного по времени ответа на внешние условия, такие как голодание и плотность клеток, а также может быть индуцировано искусственно.

[123] Кроме того, настоящее изобретение предусматривает клетку-хозяина, трансформированную или трансфицированную полинуклеотидом/молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению или вектором по настоящему изобретению. Предполагается, что используемые в данном документе термины "клетка-хозяин" или "клетка-реципиент" предусматривают любую отдельную клетку или клеточную культуру, которые могут быть или были реципиентами векторов, экзогенных молекул нуклеиновой кислоты и/или полинуклеотидов, кодирующих антитело по настоящему изобретению, и/или реципиентами антитела как такового. Введение соответствующего материала в клетку проводят посредством трансформации, трансфекции и т. п. (vide supra). Также предполагается, что термин "клетка-хозяин" включает потомство или потенциальное потомство одной клетки. Поскольку в последующих поколениях могут происходить определенные модификации вследствие естественной, случайной или преднамеренной мутации или вследствие влияния окружающей среды, такое потомство может в действительности быть не полностью идентичным (по морфологии или по комплексу геномной или общей ДНК) родительской клетке, но по-прежнему включается в объем термина, используемого в данном документе. Подходящие клетки-хозяева предусматривают прокариотические или эукариотические клетки и включают без ограничения бактерии (такие как *E. coli*), клетки дрожжей, клетки грибов, клетки растений и клетки животных, такие как клетки насекомых и клетки млекопитающих, например, клетки хомяка, мыши, крысы, макака или человека.

[124] Кроме прокариот, подходящими хозяевами для клонирования или экспрессии антитела по настоящему изобретению являются эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи. *Saccharomyces cerevisiae* или обычные пекарские дрожжи, наиболее часто используются среди низших эукариотических микроорганизмов-хозяев. Однако широкодоступными и применимыми в данном документе являются многие другие роды, виды и штаммы, такие как *Schizosaccharomyces pombe*, хозяева из рода *Kluyveromyces*, такие как *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12424), *K. bulgaricus* (ATCC 16045), *K.*

wickeramii (ATCC 24178), *K. waltii* (ATCC 56500), *K. drosophilae* (ATCC 36906), *K. thermotolerans* и *K. marxianus*; *Yarrowia* (EP 402 226); *Pichia pastoris* (EP 183 070); *Candida*; *Trichoderma reesia* (EP 244 234); *Neurospora crassa*; грибы рода *Schwanniomyces*, такие как *Schwanniomyces occidentalis*, и мицелиальные грибы, такие как *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium*, и хозяева из рода *Aspergillus*, такие как *A. nidulans* и *A. niger*.

[125] Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированного антитела получают из многоклеточных организмов. Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Было идентифицировано множество штаммов и вариантов бакуловирусов и соответствующие перmissive клетки-хозяева от таких насекомых-хозяев, как *Spodoptera frugiperda* (гусеница), *Aedes aegypti* (комар), *Aedes albopictus* (комар), *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) и *Bombyx mori*. Общеизвестными являются различные штаммы вирусов для трансфекции, например, вариант L-1 NPV *Autographa californica* и штамм Bm-5 NPV *Bombyx mori*, и такие вирусы можно использовать в данном документе в качестве вируса согласно настоящему изобретению, в частности для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

[126] Культуры клеток растений из хлопчатника, кукурузы, картофеля, сои, петунии, томата, арабидопсиса и табака также можно использовать в качестве хозяев. Клонированные и экспрессионные векторы, применимые для получения белков в культуре клеток растений, известны специалистам в данной области техники. См., например, Hiatt et al., *Nature* (1989) 342: 76-78, Owen et al. (1992) *Bio/Technology* 10: 790-794, Artsaenko et al. (1995) *The Plant J* 8: 745-750 и Fecker et al. (1996) *Plant Mol Biol* 32: 979-986.

[127] Однако наибольший интерес представляли клетки позвоночных животных, и размножение клеток позвоночных животных в культуре (клеточной культуре) стало обычной процедурой. Примерами используемых линий клеток-хозяев млекопитающих являются линия клеток CV1 почки обезьяны, трансформированная с помощью SV40 (такая как COS-7, ATCC CRL 1651); линия эмбриональных клеток почки человека (такая как 293 или клетки 293, субклонированные для роста в суспензионной культуре, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36: 59 (1977)); клетки почки новорожденного хомяка (такие как BHK, ATCC CCL 10); клетки яичника китайского хомячка/-DHFR (такие как CHO, Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); клетки Сертоли мыши (такие как TM4, Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)); клетки почки обезьяны (такие как CV1 ATCC CCL 70); клетки почки африканской зеленой мартышки (такие как VERO-76, ATCC CRL1587); клетки карциномы шейки матки человека (такие как HELA, ATCC CCL 2); клетки почки собаки (такие как MDCK, ATCC CCL 34); клетки печени крысы линии Buffalo (такие как BRL 3A, ATCC CRL 1442); клетки легкого человека (такие как W138, ATCC CCL 75); клетки печени человека (такие как Hep G2, 1413 8065); клетки опухоли молочной железы мыши (такие как MMT 060562, ATCC CCL-51); клетки TRI (Mather et al., *Annals N. Y Acad. Sci.* (1982) 383: 44-68); клетки MRC 5; клетки FS4 и линия клеток гепатомы человека (такая как Hep G2).

[128] В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение

предусматривает способ получения антитела по настоящему изобретению, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по настоящему изобретению в условиях, обеспечивающих экспрессию антитела по настоящему изобретению и выделение полученного антитела из культуры.

[129] Используемый в данном документе термин "культивирование" относится к поддержанию, дифференцировке, росту, пролиферации и/или размножению клеток *in vitro* в подходящих условиях в культуральной среде. Клетки выращивают и поддерживают в среде для роста клеток при подходящей температуре и в газовой смеси. Условия культивирования широко варьируются для каждого типа клеток. Типичными условиями выращивания являются температура, составляющая приблизительно 37°C, концентрация CO₂, составляющая приблизительно 5%, и влажность, составляющая приблизительно 95%. Рецепты сред для роста могут варьироваться, например, по pH, концентрации источника углерода (такого как глюкоза), природе и концентрации факторов роста и присутствию других питательных веществ (таких как аминокислоты или витамины). Факторы роста, используемые для дополнения сред, часто получают из сыворотки крови животного, такой как фетальная бычья сыворотка (FBS), бычья телячья сыворотка (FCS), лошадиная сыворотка и свиная сыворотка. Клетки можно выращивать либо в суспензии, либо в виде адгезивных культур. Существуют также клеточные линии, которые были модифицированы таким образом, чтобы они могли выживать в суспензионных культурах, поэтому их можно выращивать до более высокой плотности, чем позволили бы условия адгезивной культуры.

[130] Термин "экспрессия" предусматривает любую стадию, участвующую в получении антитела по настоящему изобретению, в том числе без ограничения транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, фолдинг, посттрансляционную модификацию, нацеливание на определенные субклеточные или внеклеточные местоположения и секрецию. Термин "выделение" относится к ряду способов, предназначенных для выделения антитела из клеточной культуры. Способ "выделения" или "очистки" позволяет отделить белковую и небелковую части клеточной культуры и, в конечном итоге, отделить требуемое антитело от всех других полипептидов и белков. На стадиях разделения обычно используют различия в размере, физико-химических свойствах, аффинности связывания и биологической активности белков. Процедуры препаративной очистки направлены на получение относительно большого количества очищенных белков для последующего применения, в то время как аналитическая очистка позволяет получать относительно небольшое количество белка для различных исследовательских или аналитических целей.

[131] При применении рекомбинантных методик антитело можно получать внутри клетки, в периплазматическом пространстве, или оно может секретироваться непосредственно в среду. Если антитело получают внутри клетки, то на первой стадии дебрис в форме частиц, представляющий собой либо клетки-хозяева, либо лизированные фрагменты, удаляют, например, посредством центрифугирования или ультрафильтрации.

Антитело по настоящему изобретению можно, например, продуцировать в бактериальных клетках, таких как клетки *E. coli*. После экспрессии конструкцию выделяют из массы бактериальных клеток в растворимой фракции и ее можно очищать посредством, например, аффинной и/или эксклюзионной хроматографии. Окончательную очистку можно проводить аналогично способу очистки антитела, экспрессируемого в клетках млекопитающих и секретируемого в среду. В Carter et al. (Biotechnology (NY) 1992 Feb;10(2):163-7) описана процедура выделения антител, которые секретируются в периплазматическое пространство *E. coli*.

[132] Если антитело секретируется в среду, образцы надосадочной жидкости из таких экспрессионных систем обычно сначала концентрируют с применением коммерчески доступного фильтра для концентрирования белков, например, устройства для ультрафильтрации.

[133] Антитело по настоящему изобретению, полученное из клеток-хозяев, можно выделять или очищать, например, с применением хроматографии на гидроксиапатите, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии. Также доступны другие методики очистки белков, такие как фракционирование на ионообменной колонке, ионообмен в смешанном режиме, НИС, осаждение этанолом, эксклюзионная хроматография, обращенно-фазовая HPLC, хроматография на силикагеле, хроматография на гепарин-сефарозе, хроматография на анионообменной или катионообменной смоле (например, в колонке с полиаспарагиновой кислотой), иммуноаффинная (например, с белком A/G/L) хроматография, хроматофокусирование, SDS-PAGE, ультрацентрифугирование и осаждение сульфатом аммония, в зависимости от антитела, которое необходимо выделить. На любой из предыдущих стадий может быть предусмотрен ингибитор протеаз для ингибирования протеолиза, и могут быть предусмотрены антибиотики для предотвращения роста загрязнителей.

[134] Кроме того, настоящее изобретение предусматривает композицию или состав, содержащие антитело по настоящему изобретению или содержащие антитело, полученное согласно способу по настоящему изобретению. Композиция предпочтительно представляет собой диагностическую композицию. Используемый в данном документе термин "диагностическая композиция" относится к композиции, которая является подходящей для применения в диагностическом наборе или в системе выявления. Одна возможная диагностическая композиция по настоящему изобретению содержит одно или множество антител по настоящему изобретению, предпочтительно в количестве, которое является пригодным для выявления MUC17 в образце. Диагностическая композиция может дополнительно содержать подходящие составы из одного или нескольких носителей, стабилизаторов, вспомогательных веществ, разбавителей, солюбилизаторов, поверхностно-активных веществ, эмульгаторов, консервантов и/или адъювантов. Диагностические композиции по настоящему изобретению включают без ограничения жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции.

[135] Композиции могут содержать носитель, такой как диагностически

приемлемый носитель. В целом используемый в данном документе термин "диагностически приемлемый носитель" означает все водные и неводные растворы, стерильные растворы, растворители, буферы, например, солевые растворы, буферизованные фосфатом (PBS), воду, суспензии, эмульсии, такие как эмульсии типа масло/вода, различные типы смачивающих средств, липосомы, дисперсионные среды и покрытия, которые совместимы с диагностическим применением. Применение таких сред и средств в диагностических композициях хорошо известно из уровня техники, и композиции, содержащие такие носители, можно составлять посредством хорошо известных общепринятых способов.

[136] В определенных вариантах осуществления предусмотрены диагностические композиции, содержащие антитело по настоящему изобретению и дополнительно одно или несколько вспомогательных веществ, таких как вспомогательные вещества, которые в иллюстративных целях описаны в данном разделе и в другом месте данного документа. Вспомогательные вещества могут использоваться в настоящем изобретении для самых разнообразных целей, таких как регулирование физических, химических или биологических свойств составов, например, регулирование вязкости, и/или способов по настоящему изобретению для повышения эффективности, и/или стабилизации таких составов и способов во избежание деградации и ухудшения качества, например, вследствие стрессовых воздействий, которые возникают в ходе изготовления, доставки, хранения, подготовки перед применением, введения и после него. Вспомогательные вещества, как правило, следует использовать в их самых низких эффективных концентрациях.

[137] В определенных вариантах осуществления диагностическая композиция может содержать материалы для составления, предназначенные для модификации, поддержания или сохранения определенных характеристик композиции, таких как pH, осмолярность, вязкость, прозрачность, цвет, изотоничность, запах, стерильность, стабильность, скорость растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company). В таких вариантах осуществления подходящие материалы для составления могут включать без ограничения:

аминокислоты

противомикробные средства, такие как антибактериальные и противогрибковые средства

антиоксиданты

буферы, буферные системы и буферные средства, которые используют для поддержания композиции при физиологическом pH или при немного более низком pH, как правило, в диапазоне pH от приблизительно 5 до приблизительно 8 или 9

неводные растворители, растительные масла и органические сложные эфиры для инъекций

водные носители, включая воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или

суспензии, включая солевые и буферизованные среды

биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэфиры

объемообразующие средства

хелатирующие средства

изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию

комплексообразующие средства

наполнители

углеводы

(низкомолекулярные) белки, полипептиды или белковые носители,

предпочтительно человеческого происхождения

окрашивающие и вкусоароматические средства

серосодержащие восстанавливающие средства

средства для разбавления

эмульгирующие средства

гидрофильные полимеры

солеобразующие противоионы

консерванты

металлокомплексы

растворители и соразтворители

сахара и сахарные спирты

суспендирующие средства

поверхностно-активные вещества или смачивающие средства

средства, повышающие стабильность

средства, повышающие тоничность

среды-носители для парентеральной доставки

среды-носители для внутривенной доставки

[138] Общеизвестно, что разные составляющие диагностической композиции могут оказывать различные эффекты, например, аминокислота может действовать в качестве буфера, стабилизатора и/или антиоксиданта; маннит может действовать в качестве объемообразующего средства и/или средства, повышающего тоничность; хлорид натрия может действовать в качестве среды-носителя для доставки и/или средства, повышающего тоничность, и т. д.

[139] Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение предусматривает систему выявления, содержащую: а) первое моноклональное антитело (или его производное), которое связывается с MUC17, и б) необязательно второе моноклональное антитело (или его производное), которое связывается с MUC17, где связывание первого моноклонального антитела (или его производного) с MUC17 происходит в присутствии второго моноклонального антитела (или его производного), связывающегося с MUC17.

Настоящее изобретение также предусматривает систему выявления, содержащую: а) первое моноклональное антитело (или его производное), которое связывается с MUC17,

и b) необязательно второе моноклональное антитело (или его производное), которое связывается с MUC17, где связывание второго моноклонального антитела (или его производного) с MUC17 происходит в присутствии первого моноклонального антитела (или его производного), связывающегося с MUC17.

Настоящее изобретение также предусматривает систему выявления, содержащую: а) первое моноклональное антитело (или его производное), которое связывается с MUC17, и b) необязательно второе моноклональное антитело (или его производное), которое связывается с MUC17, где связывание первого моноклонального антитела (или его производного) с MUC17 происходит в присутствии второго моноклонального антитела (или его производного), связывающегося с MUC17, и где связывание второго моноклонального антитела (или его производного) с MUC17 происходит в присутствии первого моноклонального антитела (или его производного), связывающегося с MUC17.

[140] "Система выявления" представляет собой набор или инструмент (или диагностический набор/инструмент), содержащий реагенты для проведения аналитического анализа. В контексте настоящего изобретения посредством анализа выявляют и/или количественно определяют присутствие MUC17 в образце, обычно образце ткани. Система выявления содержит антитела, которые связываются с MUC17. Обычно система выявления предусматривает применение твердой подложки (такой как планшет для микротитрования или мембрана), которая служит в качестве поверхности для иммобилизации либо выявляемого антигена (например, в случае "прямого ELISA"), либо (моноклонального) антитела, связывающегося с MUC17 ("захватывающего антитела"), или "вторичного антитела" (например, антитела к Fc), которое связывается с антителом, связывающимся с MUC17 ("захватывающим антителом"). Как правило, иммобилизация происходит либо неспецифически (посредством адсорбции на поверхности), либо специфически (посредством захвата антителом, например, вторичным антителом). Кроме того, система выявления может содержать (моноклональное) антитело для выявления, связывающееся с MUC17 (необязательно связанное с ферментом, выявляемой меткой или репортерной группой), и необязательно вторичное антитело (например, антитело к Fc), которое связывается с антителом для выявления и которое связано с ферментом, выявляемой меткой или репортерной группой.

[141] Очень хорошо известной системой выявления является анализ ELISA, который можно использовать для целей настоящего изобретения. "Сэндвич"-ELISA используется для выявления антигена в образце или для количественного определения неизвестного количества антигена. Стадии могут предусматривать обеспечение поверхности, с которой связывается известное количество так называемого "захватывающего антитела". Это связывание может происходить напрямую посредством адсорбции захватывающего антитела на поверхности или с помощью вторичного антитела (например, антитела к Fc), которое адсорбируется на поверхности и которое связывается с захватывающим антителом. Любые сайты неспецифического связывания на поверхности блокируют. Антигенсодержащий образец наносят на поверхность, и антиген

захватывается (связывается) антителом. Планшет промывают для удаления несвязанного антигена. Добавляют "антитело для выявления", которое связывается с антигеном. Это антитело для выявления может быть связано (например, ковалентно связано) с ферментом, выявляемой меткой или репортерной группой. Если это не так, используют вторичное антитело, которое связано с ферментом, выявляемой меткой или репортерной группой, и которое связывается с антителом для выявления, например, с его Fc-участком. Планшет промывают для удаления любых несвязанных антител. Добавляют химический субстрат, который превращается (например, с помощью фермента) в выявляемую форму, такую как оптический сигнал (например, цветной или флуоресцентный) или электрохимический сигнал. Измеряют поглощение, флуоресценцию или электрохимический сигнал (например, ток) лунок или поверхности планшета для определения присутствия и/или количества антигена. Обычно используемые ферментативные маркеры предусматривают:

OPD (дигидрохлорид о-фенилендиамина) приобретает янтарный цвет для выявления пероксидазы хрена (HRP), которая часто используется в качестве конъюгированного белка

TMB (3,3',5,5'-тетраметилбензидин) становится синим при выявлении HRP и становится желтым при применении серной или фосфорной кислоты

ABTS (соль 2,2'-азинобис[3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота]диаммония) становится зеленым при выявлении HRP

PNPP (п-нитрофенилфосфат, динатриевая соль) становится желтым при выявлении щелочной фосфатазы

[142] Традиционный ELISA обычно предусматривает хромогенные репортеры и субстраты, которые вызывают заметное изменение цвета, что указывает на присутствие антигена. В более новых методиках, подобных ELISA, используются флуорогенные, электрохемилюминесцентные репортеры и репортеры для количественной ПЦР для создания сигналов, поддающихся количественному определению. Эти новые репортеры могут иметь различные преимущества, включая более высокую чувствительность и мультиплексирование. С технической точки зрения эти анализы не являются строго "ELISA", поскольку они не "ферментные", а вместо этого в них используется связывание с некоторым неферментативным репортером. Однако, учитывая то, что общие принципы этих анализов во многом схожи, их часто относят к той же категории, что и ELISA.

[143] Систему выявления можно использовать в качественном или количественном формате. Качественные результаты обеспечивают простой положительный или отрицательный результат (да или нет) для образца. Порог между положительным и отрицательным может быть статистическим. Двух- или трехкратное стандартное отклонение (ошибка, присущая тесту) часто используется, чтобы отличить положительные образцы от отрицательных. В количественном формате оптическую плотность (OD) образца или электрохимический сигнал сравнивают со стандартной кривой, которая обычно представляет собой серийное разбавление раствора молекулы-

мишени с известной концентрацией.

[144] Настоящее изобретение также предусматривает, что первое моноклональное антитело (или связывающий домен) системы выявления:

содержит участок VH, содержащий VH-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 2, VH-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 3, и VH-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 4, и участок VL, содержащий VL-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 6, VL-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 7, и VL-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 8;

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из а), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из а), или

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из б), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из б).

[145] Настоящее изобретение также предусматривает, что моноклональное антитело системы выявления:

содержит участок VH, приведенный под SEQ ID NO: 5;

содержит участок VL, приведенный под SEQ ID NO: 7;

содержит участок VH, приведенный под SEQ ID NO: 5, и участок VL, приведенный под SEQ ID NO: 7;

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из с), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из с), или

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из д), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из д).

[146] Для системы выявления предусматривается, что первое моноклональное антитело используется в качестве захватывающего антитела, а второе моноклональное антитело используется в качестве антитела для выявления.

[147] В дополнительном аспекте настоящее изобретение также предусматривает применение антитела по настоящему изобретению или применение системы выявления по настоящему изобретению для:

выявления MUC17 в образце;

количественного определения MUC17 в образце;

диагностирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17;

стратификации пациентов с диагнозом заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17;

мониторинга прогрессирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или

мониторинга ответа на лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17.

[148] В одном варианте осуществления образец представляет собой биологический образец, такой как биологический образец человека. Образец (биологический образец/биологический образец человека) может представлять собой образец сыворотки

крови, образец плазмы крови, образец крови, образец костного мозга или образец ткани. Образец также может представлять собой надосадочную жидкость, полученную из клеточной культуры моноклеарных клеток костного мозга или моноклеарных клеток периферической крови. Образец может быть получен от субъекта, например, субъекта-человека с подозрением на наличие или с наличием (диагностированного) заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или субъекта, прошедшего лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17. В конкретных вариантах осуществления образец представляет собой образец ткани, полученный из ткани, которая предположительно затронута неопластическим ростом, т. е. раком.

[149] Заболевание представляет собой конкретное аномальное состояние, которое негативно влияет на структуру или функцию части или всего организма, например, человека, и которое не связано с каким-либо внешним повреждением. Заболевания часто рассматриваются как "медицинские состояния" или "нарушения", которые ассоциированы с определенными признаками и симптомами. Заболевание согласно настоящему изобретению ассоциировано с MUC17 или повышенным уровнем MUC17. Термин "повышенный" используется в сравнении со здоровым субъектом, т. е. субъектом, не имеющим такого заболевания. Согласно одному варианту осуществления заболевание, ассоциированное с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, представляет собой "новообразование, положительное по MUC17".

[150] "Новообразование" представляет собой аномальный рост ткани, обычно, но не всегда, образующий массу. Когда также образуется масса, ее обычно называют "опухолью". В опухолях головного мозга неконтролируемое деление клеток означает, что масса новообразования увеличивается в размерах, и в ограниченном пространстве, таком как внутричерепная полость, это быстро становится проблематичным, поскольку масса проникает в пространство головного мозга, оттесняя его в сторону, что приводит к сдавливанию ткани головного мозга, повышению внутричерепного давления и разрушению паренхимы. Согласно настоящему изобретению "новообразование" или "опухоль" также относится к состоянию, при котором было бы благоприятным лечение с применением средства терапии, направленного на MUC17, в частности MUC17, экспрессируемый на клеточной поверхности (такого как MUC17-специфические антитела, включая "голые" антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC)). Это состояние предусматривает хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которые являются причиной предрасположенности к развитию к рассматриваемому состоянию (новообразованию или опухоли).

[151] Новообразования или опухоли могут быть доброкачественными, потенциально злокачественными (предраковыми) или злокачественными (раковыми). Злокачественные новообразования/опухоли обычно называют раком. Они обычно проникают в окружающую ткань и разрушают ее, и могут образовывать метастазы, т. е. они распространяются в другие части, ткани или органы тела. "Первичная опухоль"

представляет собой опухоль, растущую в анатомическом участке, где прогрессирование опухоли началось и продолжилось с образованием раковой массы. Например, опухоль желудочно-кишечного тракта возникает, если в желудочно-кишечном тракте образуются аномальные клетки. Большинство видов рака развиваются в своем первичном очаге, но затем образуют метастазы или распространяются в другие части (например, ткани и органы) тела. Эти дополнительные опухоли являются вторичными опухолями. Большинство видов рака по-прежнему называют по их первичному очагу, даже после того, как они распространились в другие части тела.

[152] Для целей настоящего изобретения термины "новообразование", "опухоль" и "рак" могут использоваться взаимозаменяемо, и они предусматривают как первичные опухоли/виды рака, так и вторичные опухоли/виды рака (или "метастазы"), а также MRD. Термин "минимальное остаточное заболевание" (MRD) относится к свидетельству наличия небольших количеств остаточных раковых клеток, которые остаются у пациента после лечения рака, например, когда пациент находится в ремиссии (у пациента нет симптомов или признаков заболевания). Очень небольшое количество оставшихся раковых клеток обычно не может быть выявлено обычными способами, поскольку стандартные тесты, используемые для оценки или выявления рака, являются недостаточно чувствительными для выявления MRD. В настоящее время доступны очень чувствительные молекулярно-биологические тесты в отношении MRD, такие как проточная цитометрия, ПЦР и секвенирование нового поколения. С помощью этих тестов можно измерять минимальные уровни раковых клеток в образцах тканей, иногда всего одну раковую клетку на миллион нормальных клеток. В контексте настоящего изобретения предусматривается, что термины "предупреждение", "лечение" или "снижение интенсивности симптомов" новообразования также охватывают "предупреждение, лечение или снижение интенсивности симптомов MRD", независимо от того, была ли выявлена MRD или нет.

[153] "Заболевание, ассоциированное с MUC17 или повышенным уровнем MUC17", "новообразование, положительное по MUC17" или "(MUC17-положительное) новообразование" могут быть выбраны из группы, включающей без ограничения

[154] "Диагноз" или "медицинский диагноз" представляет собой процесс определения того, какое нарушение или состояние объясняет симптомы и признаки субъекта. Обычно в ходе данного процесса проводят одну или несколько диагностических процедур, таких как диагностические или медицинские тесты. В медицине термин "мониторинг" относится к наблюдению заболевания, состояния или одного или нескольких медицинских параметров во времени. Это можно осуществлять посредством непрерывного измерения определенных параметров с применением прибора для контроля физиологических параметров и/или посредством многократного выполнения медицинских тестов. Диагностический или медицинский тест представляет собой медицинскую процедуру, выполняемую для выявления, диагностирования или мониторинга заболеваний, патологических процессов, восприимчивости и/или для определения курса

лечения. Это связано с клинической химией и молекулярной диагностикой, и, как правило, процедуры выполняются в медицинской лаборатории.

[155] Средства медикаментозной терапии или способы медикаментозного лечения представляют собой усилия, направленные на излечение или улучшение состояния при заболевании. В области медицины распространенные способы лечения предусматривают применение лекарственных препаратов. Лекарственный препарат (также называемый лекарством, фармацевтическим лекарственным средством или лекарственным средством) используется для диагностики, излечения, лечения или предупреждения заболевания. Таким образом, термин "лечение" относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам.

[156] В дополнительном аспекте настоящее изобретение также предусматривает способ выявления и/или количественного определения MUC17 в образце, включающий стадии:

применения антитела по настоящему изобретению или применения системы выявления по настоящему изобретению для определения содержания MUC17 в образце и сравнения содержания MUC17, определенного на стадии (а), с предварительно определенным значением содержания MUC17, содержанием MUC17, определенным в контрольном образце, или содержанием MUC17, определенным в образце, полученном из того же источника или от того же субъекта в предыдущий момент времени.

[157] Для целей настоящего изобретения термины "доля" или "содержание" (MUC17) могут использоваться взаимозаменяемо с терминами "уровень", "количество" или "концентрация" (MUC17). "Предварительно определенное значение содержания MUC17" может представлять собой "пороговое значение", которое было предварительно определено. Это значение может, например, указывать на то, что определенное содержание MUC17 в образце указывает на заболевание, ассоциированное с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или на новообразование, положительное по MUC17. Например, если определено, что содержание MUC17 в образце на три стандартных отклонения превышает предварительно определенное пороговое значение, субъект, от которого был получен образец, считается положительным по раку желудочно-кишечного тракта (или другим заболеваниям, описанным в данном документе). "Контрольный образец" обычно получают из источника того же происхождения, что и анализируемый образец. Контрольный образец может представлять собой образец ("образец для отрицательного контроля"), представляющий "нормальное" содержание MUC17 (например, представляющий здорового человека), или он может представлять собой образец ("образец для положительного контроля"), представляющий "аномально повышенное" содержание MUC17 (например, представляющий субъекта, у которого имеется заболевание, определенное в данном документе).

[158] В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ диагностирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем

MUC17, включающий стадии:

применения антитела по настоящему изобретению или применения системы выявления по настоящему изобретению для определения содержания MUC17 в образце и сравнения содержания MUC17, определенного на стадии (а), с

предварительно определенным пороговым значением содержания MUC17, указывающим на отсутствие такого заболевания, или

содержанием MUC17, определенным в контрольном образце, свидетельствующим об отсутствии такого заболевания,

где более высокое содержание MUC17, определенное на стадии (а), по сравнению с предварительно определенным пороговым значением (i) или содержанием MUC17, определенным в контрольном образце из (ii), указывает на наличие заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17.

[159] В дополнительном аспекте настоящее изобретение также предусматривает способ осуществления мониторинга прогрессирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или осуществления мониторинга ответа на лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, включающий стадии:

применения антитела по настоящему изобретению или применения системы выявления по настоящему изобретению для определения содержания MUC17 в первый момент времени в биологическом образце, полученном от субъекта, у которого диагностировано такое заболевание;

применения антитела по настоящему изобретению или применения системы выявления по настоящему изобретению для определения содержания MUC17 во второй (более поздний) момент времени или после лечения в биологическом образце, полученном от субъекта, и

сравнения содержания MUC17, определенного на стадии (а), с содержанием MUC17, определенным на стадии (b);

где более высокое содержание MUC17, определенное на стадии (а), по сравнению с содержанием MUC17, определенным на стадии (b), указывает на то, что заболевание прогрессирует, и/или где более низкое содержание MUC17, определенное на стадии (а), по сравнению с содержанием MUC17, определенным на стадии (b), указывает на то, что указанное заболевание входит в стадию ремиссии или что указанное заболевание отвечает на лечение.

[160] Для вышеуказанных способов предусматривается, что "образец" представляет собой биологический образец, такой как биологический образец человека. Образец может представлять собой образец ткани (человека) или культуру клеток (человека). "Образец" также может быть получен от субъекта-человека, предпочтительно от субъекта-человека с подозрением на наличие или с наличием (диагностированного) заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или субъекта, прошедшего лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем

MUC17, как определено выше.

[161] Для вышеуказанных способов предусматривается, что "заболевание, ассоциированное с MUC17 или повышенным уровнем MUC17" может представлять собой новообразование, положительное по MUC17. Заболевание или новообразование, положительное по MUC17, может быть выбрано из группы, состоящей из рака желудка, рака пищевода, гастроэзофагеального рака (включая рак желудочно-пищеводного соединения), рака желудочно-кишечного тракта и рака поджелудочной железы.

[162] Настоящее изобретение также предусматривает следующие абзацы:

Абзац 1. Моноклональное антитело, которое либо связывается, либо не связывается с растворимым MUC17 (MUC17), где связывание антитела с MUC17 происходит в присутствии второго моноклонального антитела, связывающегося с MUC17.

Абзац 2. Моноклональное антитело согласно абзацу 1, где MUC17 характеризуется аминокислотной последовательностью, приведенной под SEQ ID NO: 1.

Абзац 3. Моноклональное антитело согласно абзацу 1 или 2, где связывание моноклонального антитела с MUC17 происходит в присутствии третьего антитела, связывающегося с MUC17.

Абзац 4. Моноклональное антитело согласно любому из предыдущих абзацев, где моноклональное антитело содержит участок VH и/или участок VL грызуна, например, мыши или кролика.

Абзац 5. Моноклональное антитело согласно любому из предыдущих абзацев, где моноклональное антитело характеризуется аффинностью (KD) к MUC17, составляющей приблизительно $\leq 10^{-7}$ M, $\leq 10^{-8}$ M, $\leq 10^{-9}$ M или $\leq 10^{-10}$ M.

Абзац 6. Моноклональное антитело согласно абзацу 5, где аффинность определяют в анализе Biacore.

Абзац 7. Моноклональное антитело согласно любому из предыдущих абзацев, где моноклональное антитело:

содержит участок VH, содержащий VH-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 2, VH-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 3, и VH-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 4, и участок VL, содержащий VL-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 6, VL-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 7, и VL-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 8;

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из а), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из а);

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из б), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из б), или

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из с), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из с).

Абзац 8. Моноклональное антитело согласно абзацу 7, содержащее

участок VH, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 60%, 65% или 70%, предпочтительно на по меньшей мере 75% или 80%, более предпочтительно на по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% и наиболее

предпочтительно на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична участку VH, приведенному под SEQ ID NO: 5, и участок VL, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 60%, 65% или 70%, предпочтительно на по меньшей мере 75% или 80%, более предпочтительно на по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% и наиболее предпочтительно на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична участку VL, приведенному под SEQ ID NO: 9, и необязательно содержащее VH-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 2, VH-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 3, и VH-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 4, и необязательно содержащее VL-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 6, VL-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 7, и VL-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 8;

Абзац 9. Моноклональное антитело согласно абзацу 7, где моноклональное антитело:

содержит участок VH, приведенный под SEQ ID NO: 5;

содержит участок VL, приведенный под SEQ ID NO: 9;

содержит участок VH, приведенный под SEQ ID NO: 5, и участок VL, приведенный под SEQ ID NO: 9;

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из с), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из с);

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из d), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из d), или

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из е), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из е).

Абзац 10. Моноклональное антитело согласно любому из абзацев 6-9, где связывание с эпитопом MUC17 определяется посредством картирования эпитопа с химерными или мутантными молекулами MUC17, сайт-направленного мутагенеза (например, аланинового сканирования), эпитопного картирования посредством "шотган-мутагенеза" с высокой пропускной способностью, масс-спектрометрии с перекрестным связыванием, рентгеновской сокристаллографии, криогенной электронной микроскопии и водородно-дейтериевого обмена.

Абзац 11. Моноклональное антитело согласно любому из абзацев 6-9, где конкуренция за связывание с MUC17 определяется в конкурентном анализе ELISA, в конкурентном анализе Octet или в конкурентном анализе с применением микрочастиц, связанных с авидином.

Абзац 12. Моноклональное антитело согласно любому из абзацев 6-9 или 11, где конкуренция за связывание с MUC17 определяется как конкуренция между двумя тестируемыми антителами, составляющая по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%.

Абзац 13. Моноклональное антитело согласно любому из предыдущих абзацев, которое представляет собой антитело IgG, IgD, IgE, IgM или IgA, предпочтительно

антитело IgG, такое как антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Абзац 14. Моноклональное антитело согласно любому из предыдущих абзацев, где моноклональное антитело и/или второе моноклональное антитело связываются с MUC17 в биологическом образце, предпочтительно биологическом образце человека, таком как образец сыворотки крови (человека), образец плазмы крови (человека), образец крови (человека), образец костного мозга (человека), образец ткани (человека), в частности образец ткани, полученный из желудка, желудочно-кишечного тракта, пищевода, желудка или пищевода, включая желудочно-пищеводное соединение, и поджелудочной железы.

Абзац 15. Полинуклеотид, кодирующий моноклональное антитело, определенное в любом из предыдущих абзацев.

Абзац 16. Вектор, содержащий полинуклеотид, определенный в абзаце 15.

Абзац 17. Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом, определенным в абзаце 15, или вектором, определенным в абзаце 16.

Абзац 18. Способ получения моноклонального антитела, определенного в любом из абзацев 1-14, при этом указанный способ включает культивирование клетки-хозяина, определенной в абзаце 17, в условиях, обеспечивающих экспрессию указанного моноклонального антитела, и выделение полученного моноклонального антитела из культуры.

Абзац 19. Композиция, содержащая моноклональное антитело, определенное в любом из абзацев 1-14, или полученное согласно способу по абзацу 18.

Абзац 20. Система выявления, содержащая:

первое моноклональное антитело, которое связывается с MUC17, и

второе моноклональное антитело первое моноклональное к MUC17,

где связывание первого моноклонального антитела с MUC17 происходит в присутствии второго моноклонального антитела, связывающегося с MUC17, и/или где связывание второго моноклонального антитела с MUC17 происходит в присутствии первого моноклонального антитела, связывающегося с MUC17.

Абзац 21. Система выявления согласно абзацу 20, где MUC17 характеризуется аминокислотной последовательностью, приведенной под SEQ ID NO: 1.

Абзац 22. Система выявления согласно абзацу 20 или 21, где связывание первого моноклонального антитела с MUC17 и связывание второго моноклонального антитела с MUC17 происходит в присутствии третьего антитела, связывающегося с MUC17.

Абзац 23. Система выявления согласно любому из абзацев 20-23, где первое моноклональное антитело и/или второе моноклональное антитело содержат участок VH мыши и/или участок VL мыши.

Абзац 24. Система выявления согласно любому из абзацев 20-23, где первое моноклональное антитело и/или второе моноклональное антитело характеризуются аффинностью (KD) к MUC17, составляющей приблизительно $\leq 10^{-7}$ M, $\leq 10^{-8}$ M, $\leq 10^{-9}$ M или $\leq 10^{-10}$ M.

Абзац 25. Система выявления согласно любому из абзацев 20-24, где первое

моноклональное антитело:

содержит участок VH, содержащий VH-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 2, VH-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 3, и VH-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 4, и участок VL, содержащий VL-CDR1, приведенный под SEQ ID NO: 6, VL-CDR2, приведенный под SEQ ID NO: 7, и VL-CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 8, или

связывается с тем же эпитопом MUC17, что и антитело из а) или б), или конкурирует за связывание с MUC17 с антителом из а).

Абзац 26. Система выявления согласно любому из абзацев 20-26, где первое моноклональное антитело и/или второе моноклональное антитело представляют собой антитело IgG, IgD, IgE, IgM или IgA, предпочтительно антитело IgG, такое как антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Абзац 27. Система выявления согласно любому из абзацев 20-26, где первое моноклональное антитело используется в качестве захватывающего антитела, а второе моноклональное антитело используется в качестве антитела для выявления, или где первое моноклональное антитело используется в качестве антитела для выявления, а второе моноклональное антитело используется в качестве захватывающего антитела.

Абзац 28. Применение моноклонального антитела по любому из абзацев 1-14 или системы выявления по любому из абзацев 20-27 для:

выявления MUC17 в образце;

количественного определения MUC17 в образце;

диагностирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17;

стратификации пациентов с диагнозом заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17;

мониторинга прогрессирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или

мониторинга ответа на лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17.

Абзац 29. Способ выявления и/или количественного определения MUC17 в образце, включающий стадии:

применения моноклонального антитела (или производного) по любому из абзацев 1-14 или применения системы выявления по любому из абзацев 20-27 для определения содержания MUC17 в образце, и

сравнения содержания MUC17, определенного на стадии (а), с

предварительно определенным значением содержания MUC17,

содержанием MUC17, определенным в контрольном образце, или

содержанием MUC17, определенным в образце, полученном из того же источника или от того же субъекта в предыдущий момент времени.

Абзац 30. Способ диагностирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, включающий стадии (а) применения моноклонального

антитела по любому из абзацев 1-14 или применения системы выявления по любому из абзацев 20-27 для определения содержания MUC17 в образце, предпочтительно в образце ткани для ИНС, и (b) сравнения содержания MUC17, определенного на стадии (a), с

предварительно определенным пороговым значением содержания MUC17, указывающим на отсутствие такого заболевания, или

содержанием MUC17, определенным в контрольном образце, свидетельствующим об отсутствии такого заболевания,

где более высокое содержание MUC17, определенное на стадии (a), по сравнению с предварительно определенным пороговым значением (i) или содержанием MUC17, определенным в контрольном образце из (ii), указывает на наличие заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17.

Абзац 31. Способ осуществления мониторинга прогрессирования заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, или осуществления мониторинга ответа на лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17, включающий стадии:

применения моноклонального антитела по любому из абзацев 1-14 или применения системы выявления по любому из абзацев 20-28 для определения содержания MUC17 в первый момент времени в биологическом образце, полученном от субъекта, у которого диагностировано такое заболевание;

применения моноклонального антитела по любому из абзацев 1-14 или применения системы выявления по любому из абзацев 20-28 для определения содержания MUC17 во второй момент времени или после лечения в биологическом образце, полученном от субъекта, и

сравнения содержания MUC17, определенного на стадии (a), с содержанием MUC17, определенным на стадии (b);

где более высокое содержание MUC17, определенное на стадии (a), по сравнению с содержанием MUC17, определенным на стадии (b), указывает на то, что заболевание прогрессирует, и/или где более низкое содержание MUC17, определенное на стадии (a), по сравнению с содержанием MUC17, определенным на стадии (b), указывает на то, что указанное заболевание входит в стадию ремиссии или что указанное заболевание отвечает на лечение.

Абзац 32. Применение по абзацу 28 или способ по любому из абзацев 29-31, где образец представляет собой биологический образец, предпочтительно биологический образец человека, такой как образец сыворотки крови, образец плазмы крови, образец крови, образец костного мозга, образец ткани или надосадочная жидкость, полученная из клеточной культуры моноклеарных клеток костного мозга или моноклеарных клеток периферической крови, предпочтительно образец ткани.

Абзац 33. Применение по абзацу 28 или 32 или способ по любому из абзацев 29-32, где образец получают от субъекта-человека, предпочтительно от субъекта-человека с подозрением на наличие или с наличием заболевания, ассоциированного с MUC17 или

повышенным уровнем MUC17, или субъекта, прошедшего лечение заболевания, ассоциированного с MUC17 или повышенным уровнем MUC17.

Абзац 34. Применение по любому из абзацев 29, 32 или 33 или способ по любому из абзацев 29-33, где заболевание выбрано из группы, состоящей из рака желудка, рака пищевода, гастроэзофагеального рака, включая рак желудочно-пищеводного соединения, рака желудочно-кишечного тракта и рака поджелудочной железы.

Абзац 35. Способ лечения пациента, предпочтительно пациента-человека, у которого имеется по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, включающей рак пищевода, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальный рак, включая рак желудочно-пищеводного соединения, и/или рак поджелудочной железы, где указанный пациент характеризуется повышенной экспрессией MUC17 на раковой клетке, в частности на клетке колоректальной карциномы, карциномы желудка, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы толстой кишки, карциномы пищевода, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы прямой кишки и аденокарциномы желудка.

Абзац 36. Способ лечения согласно абзацу 35, где указанная повышенная экспрессия определена способом согласно любому из абзацев 29-31, или где предусмотрено применение или продукт для применения по любому из абзацев, указанных выше, относящиеся к диагностическим антителам или композициям, содержащим их или содержащим лекарственное средство.

Абзац 37. Способ лечения согласно абзацам 35 и 36, включающий введение лекарственного средства указанному пациенту, где лекарственное средство выбрано из группы, включающей малые молекулы, пептидные лекарственные средства, антитела и их производные, токсины, лучевую терапию и хирургическое вмешательство.

Абзац 38. Способ лечения по любому из абзацев 35-37, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, содержащую по меньшей мере два домена, где один домен селективно связывается с MUC17.

Абзац 39. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-38, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, содержащую по меньшей мере два домена, где другой домен селективно связывается с CD3, с CD3 человека, в частности с эпсилон-цепью CD3 человека.

Абзац 40. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-39, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, дополнительно содержащую третий домен, который содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнир, домен СН₂ и домен СН₃, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера.

Абзац 41. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-40, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе одноцепочечного антитела.

Абзац 42. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-41, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где указанный третий

домен содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: шарнир-CH₂-CH₃-линкер-шарнир-CH₂-CH₃.

Абзац 43. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-42, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где каждый из указанных полипептидных мономеров в третьем домене характеризуется аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 22-29.

Абзац 44. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-43, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где каждый из указанных полипептидных мономеров характеризуется аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 22-29.

Абзац 45. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-44, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где домен CH₂ содержит внутримономерный цистеиновый дисульфидный мостик.

Абзац 46. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-45, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где (i) первый домен содержит два переменных домена антитела, и второй домен содержит два переменных домена антитела; (ii) первый домен содержит один переменный домен антитела, а второй домен содержит два переменных домена антитела; (iii) первый домен содержит два переменных домена антитела, а второй домен содержит один переменный домен антитела, или (iv) первый домен содержит один переменный домен антитела, и второй домен содержит один переменный домен антитела.

Абзац 47. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-46, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый и второй домены слиты с третьим доменом посредством пептидного линкера.

Абзац 48. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-47, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: (a) первый домен; (b) пептидный линкер, предпочтительно характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10-12; (c) второй домен.

Абзац 49. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-48, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела дополнительно содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: (d) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10, 11, 12, 17, 18, 19 и 20; (e) первый полипептидный мономер третьего домена; (f) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16, и (g) второй полипептидный мономер третьего домена.

Абзац 50. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-49, где лекарственное

средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 526 (аминокислоты 4171-4296 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

Абзац 51. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-50, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 527 (аминокислоты 4184-4291 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

Абзац 52. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-51, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 528 (аминокислоты 4131-4243 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

Абзац 53. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-52, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 529 (аминокислоты 4244-4389 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

Абзац 54. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-53, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 528 (аминокислоты 4131-4243 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot), но не с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 529 (аминокислоты 4244-4389 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

Абзац 55. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-54, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 530 (аминокислоты 4171-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot) или SEQ ID NO: 531 (аминокислоты 4184-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot), но не с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 532 (аминокислоты 4291-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot), или с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 533 (аминокислоты 4341-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

Абзац 56. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-55, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где отношение цитотоксичности к аффинности связывания $(EC_{50}/KD)*1000$ составляет менее 250, где цитотоксичность определяют с применением клеток NUGC-4 в качестве клеток-мишеней и huPBMС в качестве эффекторных клеток, и где аффинность связывания определяют посредством анализа, основанного на поверхностном плазмонном резонансе.

Абзац 57. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-56, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где отношение цитотоксичности к аффинности связывания $(EC_{50}/KD)*1000$ составляет менее 125, где цитотоксичность определяют с применением клеток NUGC-4 в качестве клеток-мишеней и huPBMC в качестве эффекторных клеток, и где аффинность связывания определяют посредством анализа, основанного на поверхностном плазмонном резонансе.

Абзац 58. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-57, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где отношение цитотоксичности к аффинности связывания $(EC_{50}/KD)*1000$ составляет менее 21, где цитотоксичность определяют с применением клеток NUGC-4 в качестве клеток-мишеней и huPBMC в качестве эффекторных клеток, и где аффинность связывания определяют посредством анализа, основанного на поверхностном плазмонном резонансе.

Абзац 59. Способ лечения по любому из абзацев 35-58, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый связывающий домен содержит участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из: (a) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 31, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 32, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 33; (b) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 42, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 43, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 44; (c) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 53, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 54, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 55; (d) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 64, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 65, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 66; (e) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 75, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 76, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 77; (f) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 86, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 87, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 88; (g) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 97, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 98, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 99; (h) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 108, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 109, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 110; (i) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 119, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 120, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 121; (j) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 130, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 131, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 132; (k) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 141, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 142, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 143; (l) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 152, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 153, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 154; (m) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 163, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 164, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 165; (n) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 174, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 175, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 176; (o) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 185, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 186, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 187; (p) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 196, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 197, и CDR-H3, приведенного

[illegible]

NO: 472, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 473; (ap) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 482, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 483, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 484; (aq) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 493, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 494, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 495; (ar) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 504, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 505, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 506, и (as) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 515, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 516, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 517; где предпочтительными являются (c) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 53, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 54, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 55; (n) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 174, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 175, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 176; (ac) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 339, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 340, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 341, и (aj) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 416, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 417, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 418.

60. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-59, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый связывающий домен содержит участок VL, содержащий CDR-H1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из: (a) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 34, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 35, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 36; (b) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 45, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 46, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 47; (c) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 56, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 57, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 58; (d) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 67, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 68, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 69; (e) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 78, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 79, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 80; (f) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 89, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 90, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 91; (g) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 100, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 101, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 102; (h) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 111, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 112, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 113; (i) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 122, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 123, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 124; (j) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 133, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 134, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 135; (k) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 144, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 145, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 146; (l) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 155, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 156, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 157; (m) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 166, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 167, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 168; (n) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 177, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 178, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 179; (o) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 188, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 189,

приведенного под SEQ ID NO: 464, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 465; (ao) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 474, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 475, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 476; (ap) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 485, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 486, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 487; (aq) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 496, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 497, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 498; (ar) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 507, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 508, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 509, и (as) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 518, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 519, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 520; где предпочтительными являются (c) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 56, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 57, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 58; (n) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 177, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 178, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 179; (ac) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 342, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 343, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 344, и (aj) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 419, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 420, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 421.

Абзац 61. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-60, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый связывающий домен содержит участок VL и участок VH, выбранные из группы, состоящей из: (a) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 38, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 37; (b) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 49, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 48; (c) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 60, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 59; (d) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 71, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 70; (e) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 82, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 81; (f) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 93, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 92; (g) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 104, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 103; (h) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 115, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 114; (i) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 126, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 125; (j) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 137, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 136; (k) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 148, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 147; (l) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 159, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 158; (m) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 170, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 169; (n) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 181, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 180; (o) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 192, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 191; (p) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 203, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 202; (q) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 214, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 213; (r) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 226, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 225; (s) участка VL, приведенного под SEQ ID

NO: 236, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 235; (t) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 247, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 246; (u) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 258, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 257; (v) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 269, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 268; (w) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 280, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 279; (x) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 292, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 290; (y) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 302, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 301; (z) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 313, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 312; (aa) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 324, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 323; (ab) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 335, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 334; (ac) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 346, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 345; (ad) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 357, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 356; (ae) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 368, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 367; (af) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 379, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 378; (ag) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 390, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 389; (ah) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 401, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 400; (ai) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 412, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 411; (aj) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 423, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 422; (ak) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 434, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 433; (al) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 445, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 444; (am) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 456, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 455; (an) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 467, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 466; (ao) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 478, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 477; (ap) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 489, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 488; (aq) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 500, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 499; (ar) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 511, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 510, и (as) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 522, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 521.

Абзац 62. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-61, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела содержит последовательность, выбранную из аминокислотной последовательности, приведенной под любым из SEQ ID NO: 39, 50, 61, 72, 83, 94, 105, 116, 127, 138, 149, 160, 171, 182, 193, 204, 215, 226, 237, 248, 259, 270, 281, 292, 303, 314, 325, 336, 347, 358, 369, 380, 391, 402, 413, 424, 435, 446, 457, 468, 479, 490, 501, 512 и 523.

Абзац 63. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-62, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: (a) первый домен,

характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 39, 50, 61, 72, 83, 94, 105, 116, 127, 138, 149, 160, 171, 182, 193, 204, 215, 226, 237, 248, 259, 270, 281, 292, 303, 314, 325, 336, 347, 358, 369, 380, 391, 402, 413, 424, 435, 446, 457, 468, 479, 490, 501, 512 и 523; (b) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10-12; (c) второй домен, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 или 187 из WO 2008/119567, или приведенной под SEQ ID NO: 13.

Абзац 64. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-63, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела по п. 25, где конструкция на основе антитела дополнительно содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: (d) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10, 11, 12, 17, 18, 19 и 20; (e) первый полипептидный мономер третьего домена, характеризующийся полипептидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 22-29; (f) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16, и (g) второй полипептидный мономер третьего домена, характеризующийся полипептидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 22-29.

Абзац 65. Способ лечения согласно любому из абзацев 35-64, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 40, 41, 51, 52, 62, 63, 73, 74, 84, 85, 95, 96, 106, 107, 117, 118, 128, 129, 139, 140, 150, 151, 161, 162, 172, 173, 183, 184, 194, 195, 205, 206, 216, 217, 227, 228, 238, 239, 249, 250, 260, 261, 271, 272, 282, 283, 293, 294, 304, 305, 315, 316, 326, 327, 337, 338, 348, 349, 359, 360, 370, 371, 381, 382, 392, 393, 403, 404, 414, 415, 424, 426, 436, 437, 447, 448, 458, 459, 469, 470, 480, 481, 491, 492, 502, 503, 513, 514, 524 и 525, или характеризующуюся аминокислотной последовательностью, которая характеризуется по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с указанными последовательностями.

[163] Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения, определенным в формуле изобретения и изложенным ниже.

[164] В первом аспекте способов лечения согласно настоящему изобретению предусматривается введение конструкции на основе антитела, содержащей первый домен, который связывается с MUC17, и второй домен, который связывается с внеклеточным эпитопом CD3ε-цепи человека и обезьяны рода Масаса. В пределах указанного аспекта дополнительно предусматривается, что конструкция на основе антитела содержит третий домен, который содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнир, домен СН2 и домен СН3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера. В пределах указанного аспекта

дополнительно предусматривается, что конструкция на основе антитела представляет собой конструкцию на основе одноцепочечного антитела. В пределах указанного аспекта также предусматривается, что конструкция на основе антитела содержит третий домен, содержащий в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: шарнир-CH2-CH3-линкер-шарнир-CH2-CH3. В пределах указанного аспекта дополнительно предусматривается, что каждый из указанных полипептидных мономеров характеризуется аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, определенной в перечне последовательностей и соответствующей формуле изобретения. В пределах указанного аспекта дополнительно предусматривается введение конструкции на основе антитела, где домен CH2 содержит внутридоменный цистеиновый дисульфидный мостик.

В пределах указанного аспекта также предусматривается, что вводят конструкцию на основе антитела, где (i) первый домен содержит два переменных домена антитела, и второй домен содержит два переменных домена антитела; (ii) первый домен содержит один переменный домен антитела, а второй домен содержит два переменных домена антитела; (iii) первый домен содержит два переменных домена антитела, а второй домен содержит один переменный домен антитела, или (iv) первый домен содержит один переменный домен антитела, и второй домен содержит один переменный домен антитела. В пределах указанного аспекта также предусматривается, что вводят конструкцию на основе антитела, где первый и второй домены слиты с третьим доменом посредством пептидного линкера. В этом отношении, в частности, предполагается, что конструкция на основе антитела представляет собой конструкцию на основе антитела, раскрытую в WO 2019/133961, которая настоящим включена посредством ссылки. Конструкции на основе антител, заявленные в указанном изобретении, могут быть использованы в описанных в данном документе способах лечения. В контексте настоящего изобретения дополнительно предусматривается введение фармацевтической композиции, содержащей конструкцию на основе антитела, определенную выше.

[165] Способы лечения согласно настоящему изобретению включают предупреждение, снижение тяжести, предупреждение ухудшения или рецидива или снижение интенсивности симптомов заболевания, выбранного из пролиферативного заболевания, опухолевого заболевания, рака, определенного в формуле изобретения, например, рака желудочно-кишечного тракта (такого как рак желудка, рак пищевода, гастроэзофагеальный (рак желудочно-пищеводного соединения) рак или колоректальный рак) или рака поджелудочной железы, включающие стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, конструкции на основе антитела, направленного против MUC17 и CD3. В контексте настоящего изобретения предусмотрено введение конструкции на основе антитела, специфически нацеливающегося на MUC17, ассоциированный с диагнозом злокачественного новообразования. В связи с этим, первый MUC17 идентифицирован как ген, который характеризуется повышенной экспрессией в опухолях желудка относительно экспрессии в нормальной ткани. В связи с этим показано, что белок

MUC17 экспрессируется в 40-77% опухолей желудка согласно иммуногистохимическим способам исследования, описанным в данном документе. С помощью проточной цитометрии также продемонстрировано, что белок MUC17 экспрессируется на клеточной поверхности линий клеток рака желудка и линий клеток рака пищевода, в дополнение к некоторым линиям клеток рака поджелудочной железы и линиям клеток колоректального рака. Даже было показано, что такая экспрессия в частности выше в опухолях желудка у пациентов китайской национальности. Следовательно, MUC17 идентифицирован как пригодная мишень, ассоциированная с раком желудочно-кишечного тракта, т. е. желудочным раком, раком тонкой кишки и толстой кишки (ободочной кишки), раком пищевода и раком поджелудочной железы. В контексте настоящего изобретения вводимые конструкции на основе антител проявляют аффинность связывания, высокую цитотоксическую активность и характеризуются наиболее стабильным целенаправленным воздействием на домен SEA. Вводимые конструкции на основе антител могут содержать цистеиновый зажим, т. е. внутримолекулярную дисульфидную связь, в целенаправленном воздействующем связывающем средстве для повышения стабильности, а также могут быть в формате одноцепочечного Fc (scFc) в виде фрагмента с увеличенным периодом полужизни (HLE), и направлены против MUC17. Кроме того, scFc, т. е. HLE, конструкция на основе антитела позволяет вводить внутривенную дозу только один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, или даже один раз в четыре недели, или менее часто. Таким образом, конструкции на основе антител, используемые в способах по настоящему изобретению, содержат первый домен, который связывается с MUC17, второй домен, который связывается с внеклеточным эпитопом CD3ε-цепи человека и обезьяны рода Масаса, и необязательно третий домен, который содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнир, домен CH2 и домен CH3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера. В варианте осуществления вводимая конструкция на основе антитела содержит все три таких домена.

[166] Термин "конструкция на основе антитела" относится к молекуле, у которой структура и/или функция основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной или целой молекуле иммуноглобулина. Конструкция на основе антитела, следовательно, способна к связыванию со своей конкретной мишенью или антигеном и/или она/они получена/получены из доменов варибельного участка тяжелой цепи (VH) и/или варибельного участка легкой цепи (VL) антитела или его фрагмента. Кроме того, домен, который связывается со своим партнером по связыванию, понимается в данном документе как связывающий домен конструкции на основе антитела. Как правило, связывающий домен согласно настоящему изобретению предусматривает минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают связывание мишени. Данное минимальное требование, например, может определяться как присутствие по меньшей мере трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH), предпочтительно всех шести CDR.

Альтернативным подходом для определения минимальных структурных требований к антителу является определение эпитопа антитела в пределах структуры специфической мишени соответственно, белкового домена белка-мишени, образующего участок эпитопа (кластер эпитопа), или путем указания специфического антитела, конкурирующего за эпитоп определенного антитела. Антитела, на которых основаны конструкции согласно настоящему изобретению, предусматривают, например, моноклональные, рекомбинантные, химерные, деиммунизированные, гуманизированные и человеческие антитела. Связывающий домен конструкции на основе антитела, вводимой согласно настоящему изобретению, может, например, содержать вышеуказанные группы CDR. Предпочтительно CDR расположены в каркасном участке переменного участка легкой цепи (VL) антитела и переменного участка тяжелой цепи (VH) антитела; однако оно необязательно должно содержать оба участка. Fd-фрагменты, например, содержат два участка VH и часто сохраняют в некоторой мере антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Дополнительные примеры формата фрагментов антител, вариантов антител или связывающих доменов включают (1) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, содержащий домены VL, VH, CL и CH1; (2) F(ab')₂-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирном участке; (3) Fd-фрагмент, содержащий два домена VH и CH1; (4) Fv-фрагмент, содержащий домены VL и VH одного плеча антитела, (5) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546), который содержит домен VH; (6) выделенный участок, определяющий комплементарность (CDR), и (7) одноцепочечный Fv (scFv), причем последний является предпочтительным (например, получен из библиотеки scFv). Примеры вариантов осуществления конструкций на основе антител согласно настоящему изобретению описаны, например, в WO 00/006605, WO 2005/040220, WO 2008/119567, WO 2010/037838, WO 2013/026837, WO 2013/026833, US 2014/0308285, US 2014/0302037, WO 2014/144722, WO 2014/151910 и WO 2015/048272.

[167] Также в пределах определения "связывающий домен" или "домен, который связывает" находятся фрагменты полноразмерных антител, такие как VH, VHH, VL, (s)dAb, Fv, Fd, Fab, Fab', F(ab')₂ или "r IgG" ("полуантитело"). Вводимые конструкции на основе антител согласно настоящему изобретению также могут содержать модифицированные фрагменты антител, также называемые вариантами антител, такие как scFv, ди-scFv или би(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежка, scFab, Fab₂, Fab₃, диатела, одноцепочечные диатела, tandemные диатела (Tandab), tandemные ди-scFv, tandemные три-scFv, "мультиантитела", такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как нанотела или антитела с единственным переменным доменом, содержащие только один переменный домен, который может представлять собой VHH, VH или VL, которые специфически связывают антиген или эпитоп независимо от других V-участков или доменов. В контексте данного документа термины "одноцепочечный Fv", "одноцепочечные антитела" или "scFv" относятся к содержащим одну полипептидную цепь фрагментам антител, которые содержат переменные участки как из тяжелой, так и

из легкой цепи, но в которых отсутствуют константные участки. Обычно одноцепочечное антитело дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который обеспечивает возможность образования необходимой структуры, которая позволяет связывать антиген. Одноцепочечные антитела подробно обсуждаются Pluckthun в *Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994). Известны различные способы получения одноцепочечных антител, включая описанные в патентах США №№ 4694778 и 5260203; публикации международной патентной заявки № WO 88/01649; Bird (1988) *Science* 242:423-442; Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; Ward et al. (1989) *Nature* 334:544-54; Skerra et al. (1988) *Science* 242:1038-1041. В конкретных вариантах осуществления одноцепочечные антитела также могут быть биспецифическими, полиспецифическими, человеческими, и/или гуманизированными, и/или синтетическими.

[168] Кроме того, определение термина "конструкция на основе антитела" предусматривает моновалентные, бивалентные и поливалентные/мультивалентные конструкции и, следовательно, биспецифические конструкции, специфически связывающиеся только с двумя антигенными структурами, а также полиспецифические/мультиспецифические конструкции, которые специфически связывают более двух антигенных структур, например, трех, четырех или более, посредством отдельных связывающих доменов. Более того, определение термина "конструкция на основе антитела" включает молекулы, состоящие только из одной полипептидной цепи, а также молекулы, состоящие из более чем одной полипептидной цепи, цепи которых могут быть либо идентичными (гомодимеры, гомотримеры или гомоолигомеры), либо различными (гетеродимер, гетеротример или гетероолигомер). Примеры для определенных выше антител и вариантов или их производных описаны, помимо прочего, в Harlow and Lane, *Antibodies a laboratory manual*, CSHL Press (1988) и *Using Antibodies: a laboratory manual*, CSHL Press (1999), Kontermann and Dübел, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010 и Little, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009.

[169] Используемый в данном документе термин "биспецифический" относится к конструкции на основе антитела, которая является "по меньшей мере биспецифической", т. е. она содержит по меньшей мере первый связывающий домен и второй связывающий домен, где первый связывающий домен связывается с одним антигеном или мишенью (в данном случае MUC17), и второй связывающий домен связывается с другим антигеном или мишенью (в данном случае CD3). Соответственно, конструкции на основе антител согласно настоящему изобретению обладают специфичностью в отношении по меньшей мере двух различных антигенов или мишеней. Например, первый домен предпочтительно не связывается с внеклеточным эпитопом CD3ε одного или нескольких видов, как описано в данном документе. Термин "поверхностный антиген клетки-мишени" относится к антигенной структуре, которая экспрессируется клеткой и которая присутствует на

клеточной поверхности, поэтому она доступна для конструкции на основе антитела, описанной в данном документе. Он может представлять собой белок, предпочтительно внеклеточную часть белка, или углеводную структуру, предпочтительно углеводную структуру белка, такого как гликопротеин. Предпочтительно он является опухолевым антигеном. Термин "конструкция на основе биспецифического антитела" по настоящему изобретению также охватывает конструкции на основе полиспецифических антител, такие как конструкции на основе триспецифических антител, где последние содержат три связывающих домена, или конструкции с более чем тремя (например, четырьмя, пятью...) типами специфичности.

[170] Учитывая, что конструкции на основе антител, вводимые согласно настоящему изобретению, являются (по меньшей мере) биспецифическими, они не встречаются в природе и они сильно отличаются от продуктов природного происхождения. Следовательно, конструкция на основе "биспецифического" антитела или иммуноглобулин являются искусственным гибридным антителом или иммуноглобулином с по меньшей мере двумя различными связывающими участками с разными типами специфичности. Конструкции на основе биспецифических антител можно получать посредством разнообразных способов, включающих слияние гибридом или связывание Fab'-фрагментов. См., например, Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990). По меньшей мере два связывающих домена и переменные домены (VH/VL) конструкции на основе антитела могут содержать или не содержать пептидные линкеры (спейсерные пептиды). Термин "пептидный линкер" согласно настоящему изобретению предусматривает аминокислотную последовательность, с помощью которой аминокислотные последовательности одного (переменного и/или связывающего) домена и другого (переменного и/или связывающего) домена конструкции на основе антитела по настоящему изобретению соединены друг с другом. Пептидные линкеры также можно использовать для слияния третьего домена с другими доменами конструкции на основе антитела. Важной технической особенностью такого пептидного линкера является то, что у него отсутствует какая-либо полимеризационная активность. К подходящим пептидным линкерам относятся описанные в патентах США 4751180 и 4935233 или WO 88/09344. Пептидные линкеры также можно использовать для присоединения других доменов, или модулей, или участков (таких как домены, увеличивающие период полужизни) к конструкции на основе антитела.

[171] Конструкции на основе антител предпочтительно представляют собой "конструкции на основе антител, полученные *in vitro*". Этот термин относится к конструкции на основе антитела согласно определению выше, где весь переменный участок или его часть (например, по меньшей мере один CDR) получен в ходе отбора на неиммунных клетках, например, с помощью фагового дисплея *in vitro*, белкового чипа или любого другого способа, в котором кандидатные последовательности можно тестировать в отношении их способности к связыванию с антигеном. Предпочтительно этот термин, таким образом, предусматривает последовательности, полученные исключительно

посредством геномной перегруппировки в иммунной клетке в организме животного. "Рекомбинантное антитело" представляет собой антитело, полученное с применением технологии рекомбинантной ДНК или генной инженерии.

[172] Используемые в данном документе термины "моноклональное антитело" (mAb) или конструкция на основе моноклонального антитела относятся к антителу, полученному из популяции практически гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, изомеризаций, амидирований), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифическими, будучи направленными против одного антигенного участка или одной детерминанты на антигене, в отличие от традиционных препаратов (поликлональных) антител, которые, как правило, содержат различные антитела, направленные против различных детерминант (или эпитопов). В дополнение к их специфичности моноклональные антитела имеют преимущество в том, что они синтезируются культурой гибридомы, следовательно, они не загрязнены другими иммуноглобулинами. Модификатор "моноклональный" указывает на природу антитела как получаемого из практически гомогенной популяции антител и его не следует толковать как подразумевающий необходимость получения антитела любым конкретным способом. Для получения моноклональных антител можно использовать любую методику, обеспечивающую получение антител с помощью непрерывных культур линий клеток. Например, моноклональные антитела, подлежащие применению, можно получать посредством гибридного способа, впервые описанного в Koehler et al., *Nature*, 256: 495 (1975), или можно получать посредством способов рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567). Примеры дополнительных методик получения человеческих моноклональных антител включают методику триомы, методику человеческой В-клеточной гибридомы (Kozbor, *Immunology Today* 4 (1983), 72) и методику EBV-гибридомы (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Гибридомы затем можно подвергать скринингу с применением стандартных способов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и анализ, основанный на поверхностном плазмонном резонансе, например *Biacore*TM, для идентификации одной или нескольких гибридом, продуцирующих антитело, специфично связывающееся с определенным антигеном. В качестве иммуногена можно использовать любую форму релевантного антигена, например, рекомбинантный антиген, встречающиеся в природе формы, любые его варианты или фрагменты, а также его антигенный пептид. Поверхностный плазмонный резонанс, используемый в системе *Biacore*, можно использовать для повышения эффективности фаговых антител, связывающихся с эпитопом поверхностного антигена клетки-мишени, (Schier, *Human Antibodies Hybridomas* 7 (1996), 97-105; Malmberg, J. *Immunol. Methods* 183 (1995), 7-13). Другой иллюстративный способ получения моноклональных антител включает скрининг библиотек экспрессируемых белков, например, библиотек фагового дисплея или

рибосомного дисплея. Фаговый дисплей описан, например, в Ladner et al., патенте США № 5223409; Smith (1985) Science 228:1315-1317, Clackson et al., Nature, 352: 624-628 (1991) и Marks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991).

[173] В дополнение к применению дисплейных библиотек релевантный антиген можно использовать для иммунизации животного, отличного от человека, например, грызуна (такого как мышь, хомяк, кролик или крыса). В одном варианте осуществления животное, отличное от человека, содержит по меньшей мере часть гена иммуноглобулина человека. Например, можно конструировать линии мышей с дефицитом продуцирования мышинных антител, геном которых содержит крупные фрагменты локусов Ig (иммуноглобулина) человека. С применением гибридной технологии можно получать и отбирать антигенспецифические моноклональные антитела, получаемые из генов с требуемой специфичностью. См., например, XENOMOUSE™, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21, US 2003-0070185, WO 96/34096 и WO 96/33735.

[174] Моноклональное антитело также можно получить от отличного от человека животного и затем модифицировать, например, гуманизировать, деиммунизировать, получить в виде химерного белка и т. п., с применением методик рекомбинантной ДНК, известных из уровня техники. Примеры модифицированных конструкций на основе антител включают гуманизированные варианты антител, отличных от человеческих, антитела "с созревшей аффинностью" (см., например, Hawkins et al. J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992) и Lowman et al., Biochemistry 30, 10832-10837 (1991)) и мутантные антитела с измененной эффекторной функцией(функциями) (см., например, патент США 5648260, Kontermann and Dübel (2010), loc. cit. и Little (2009), loc. cit.).

[175] В иммунологии созревание аффинности представляет собой процесс, при котором В-клетки продуцируют антитела с повышенной аффинностью к антигену в ходе иммунного ответа. При повторном воздействии того же антигена организм-хозяин будет продуцировать антитела с возрастающими показателями аффинности. Аналогично природному прототипу созревание аффинности *in vitro* основано на принципах мутации и отбора. Созревание аффинности *in vitro* успешно применяется для оптимизации антител, конструкций на основе антител и фрагментов антител. Случайные мутации внутри CDR вводят с применением ионизирующего излучения, химических мутагенов или ПЦР с высокой частотой ошибок. Кроме того, генетическое разнообразие может быть повышено посредством шаффлинга цепей. Два или три цикла мутации и отбора с применением таких дисплейных способов, как фаговый дисплей, обычно приводят к получению фрагментов антител со степенями аффинности в низком наномолярном диапазоне.

[176] Предпочтительный тип варианта конструкций на основе антител с заменами аминокислот предусматривает замену одного или нескольких остатков гипервариабельного участка родительского антитела (например, гуманизированного или человеческого антитела). Как правило, полученный вариант(варианты), отобранный для дальнейшей разработки, будет иметь улучшенные биологические свойства по сравнению с родительским антителом, из которого они получены. Удобный способ получения таких

вариантов с заменами включает созревание аффинности с применением фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельного участка (например, 6-7 сайтов) подвергаются мутациям с получением всех возможных аминокислотных замен в каждом участке. Полученные таким образом варианты антител подвергаются дисплею в моновалентном виде на частицах нитевидного фага в качестве слияний с продуктом гена III M13, упакованных в каждой частице. Затем фаг-дисплейные варианты подвергаются скринингу в отношении их биологической активности (например, аффинности связывания), как раскрыто в данном документе. Чтобы определить кандидатные участки гипервариабельного участка для проведения модификации, можно проводить аланин-сканирующий мутагенез для определения остатков гипервариабельного участка, которые вносят существенный вклад в связывание антигена. В качестве альтернативы или дополнительно может быть полезным проведение анализа кристаллической структуры комплекса антиген-антитело для идентификации точек контакта между связывающим доменом и, например, MUC17 человека. Такие контактирующие остатки и соседние остатки являются кандидатами для замены согласно методикам, разработанным в данном документе. После получения таких вариантов панель вариантов подвергается описанному в данном документе скринингу, и для дальнейшей разработки можно отбирать антитела с лучшими свойствами в одном или нескольких релевантных анализах.

[177] Моноклональные антитела и конструкции на основе антител, вводимые в соответствии с настоящим изобретением, в частности, предусматривают "химерные" антитела (иммуноглобулины), в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из конкретного биологического вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи(цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из другого биологического вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты таких антител, при условии, что они проявляют требуемую биологическую активность (патент США № 4816567; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). Химерные антитела, представляющие интерес, предусматривают "приматизированные" антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности вариабельных доменов, полученные от примата, отличного от человека (например, мартышковой обезьяны, человекообразной обезьяны и т. п.), и последовательности константных участков человека. Были описаны разнообразные подходы к получению химерных антител. См., например, Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851, 1985; Takeda et al., Nature 314:452, 1985; Cabilly et al., патент США № 4816567; Boss et al., патент США № 4816397; Tanaguchi et al., EP 0171496; EP 0173494 и GB 2177096.

[178] Антитело, конструкция на основе антитела, фрагмент антитела или вариант антитела можно также модифицировать путем специфической делеции Т-клеточных эпитопов человека (способом, называемым "деиммунизация") посредством способов,

раскрытых, например, в WO 98/52976 или WO 00/34317. Вкратце, переменные домены тяжелой и легкой цепей антитела можно анализировать в отношении наличия пептидов, которые связываются с МНС класса II; эти пептиды представляют потенциальные Т-клеточные эпитопы (по определению в WO 98/52976 и WO 00/34317). Для выявления потенциальных Т-клеточных эпитопов можно применять подход компьютерного моделирования, называемый "протягиванием пептидов", и, кроме того, в базе данных пептидов, связывающихся с молекулами МНС класса II человека, можно осуществить поиск мотивов, присутствующих в последовательностях VH и VL, как описано в WO 98/52976 и WO 00/34317. Эти мотивы связываются с любым из 18 основных DR-аллотипов МНС класса II и, таким образом, составляют потенциальные Т-клеточные эпитопы. Выявленные потенциальные Т-клеточные эпитопы можно устранить посредством замены небольшого количества аминокислотных остатков в переменных доменах или предпочтительно посредством одиночных аминокислотных замен. Обычно осуществляют консервативные замены. Часто, но не исключительно, может использоваться аминокислота, обычно присутствующая в данном положении в последовательностях антител зародышевого типа человека. Последовательности зародышевого типа человека раскрыты, например, в Tomlinson, et al. (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G.P. et al. (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; и Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 14:4628-4638. Директория V BASE представляет исчерпывающую директорию последовательностей переменных участков иммуноглобулина человека (составлена Tomlinson, LA. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Кембридж, Великобритания). Эти последовательности можно применять в качестве источника человеческих последовательностей, например, для каркасных участков и CDR. Также можно использовать консенсусные человеческие каркасные участки, например, описанные в патенте США № 6300064.

[179] "Гуманизированные" антитела, конструкции на основе антител, их варианты или фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие антигенсвязывающие последовательности антител) представляют собой антитела или иммуноглобулины преимущественно с последовательностями человека, которые предусматривают минимальную последовательность(последовательности), полученную из иммуноглобулина, отличного от иммуноглобулина человека. Гуманизированные антитела по большей части представляют собой человеческие иммуноглобулины (реципиентное антитело), в которых остатки гиперпеременного участка (также CDR) реципиента заменены остатками гиперпеременного участка антитела от вида, отличного от человека (например, грызуна) (донорное антитело), такого как мышь, крыса, хомяк или кролик, с требуемой специфичностью, аффинностью и способностью к связыванию. В некоторых случаях остатки каркасного Fv-участка (FR) человеческого иммуноглобулина замещены соответствующими остатками, отличными от человеческих. Кроме того, используемые в данном документе "гуманизированные антитела" также могут содержать остатки, которые не выявлены ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. Эти модификации

осуществляют для дополнительного улучшения и оптимизации эффективности антител. Гуманизированное антитело также может содержать по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), как правило, из человеческого иммуноглобулина. Подробнее см. Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986); Reichmann et al., *Nature*, 332: 323-329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2: 593-596 (1992). Гуманизированные антитела или их фрагменты можно создавать путем замены последовательностей вариабельного домена Fv, не участвующих непосредственно в связывании с антигеном, эквивалентными последовательностями вариабельных доменов Fv человека. Иллюстративные способы создания гуманизированных антител или их фрагментов представлены в Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; Oi et al. (1986) *BioTechniques* 4:214; и в US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 5859205 и US 6407213. Эти способы включают выделение последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих целые вариабельные домены Fv иммуноглобулина или их части из по меньшей мере одной тяжелой или легкой цепей, манипуляции с ними и их экспрессию. Такие нуклеиновые кислоты можно получать из гибридомы, продуцирующей антитело к предварительно определенной мишени, описанной выше, а также из других источников. Рекомбинантную ДНК, кодирующую молекулу гуманизированного антитела, можно затем клонировать в подходящий вектор экспрессии. Гуманизированные антитела также можно получать, используя трансгенных животных, таких как мыши, которые экспрессируют гены тяжелой и легкой цепей человека, но не способны экспрессировать эндогенные гены тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина мыши. Winter описывает иллюстративный способ прививания CDR, который можно применять для получения гуманизированных антител, описанных в данном документе (патент США № 5225539). Все из CDR конкретного человеческого антитела могут быть по меньшей мере частично заменены на CDR, отличный от человеческого CDR, или только некоторые CDR могут быть заменены на CDR, отличный от человеческого CDR. Необходимо заменить только ряд CDR, требуемых для связывания гуманизированного антитела с предварительно определенным антигеном. Гуманизированное антитело можно оптимизировать посредством введения консервативных замен, замен консенсусными последовательностями, замен остатками зародышевого типа и/или посредством обратных мутаций. Такие измененные молекулы иммуноглобулинов можно получать согласно любой из нескольких методик, известных из уровня техники (например, Teng et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80: 7308-7312, 1983; Kozbor et al., *Immunology Today*, 4: 7279, 1983; Olsson et al., *Meth. Enzymol.*, 92: 3-16, 1982, и EP 239 400).

[180] Термины "человеческое антитело", "конструкция на основе человеческого антитела" и "человеческий связывающий домен" предусматривают антитела, конструкции на основе антител и связывающие домены, содержащие участки антител, такие как вариабельный и константный участки или домены, которые в значительной степени соответствуют человеческим последовательностям иммуноглобулина зародышевого типа, известным из уровня техники, включая, например, описанные в Kabat et al. (1991) (loc.

cit.). Человеческие антитела, конструкции на основе антител или связывающие домены по настоящему изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями генов человеческих иммуноглобулинов зародышевого типа (например, в результате мутаций, вводимых посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*), например в CDR, и, в частности, в CDR3. Человеческие антитела, конструкции на основе антител или связывающие домены могут содержать по меньшей мере одно, два, три, четыре, пять или более положений, замещенных аминокислотным остатком, который не кодируется человеческой последовательностью иммуноглобулина зародышевого типа. Используемое в данном документе определение человеческих антител, конструкций на основе антител и связывающих доменов также предусматривает полностью человеческие антитела, которые включают только последовательности человеческих антител, не являющиеся искусственными и/или генетически измененными, подобные тем, которые могут быть получены с применением методик или систем, таких как Xenomouse. Предпочтительно "полностью человеческое антитело" не содержит аминокислотные остатки, не кодируемые человеческими последовательностями иммуноглобулина зародышевого типа.

[181] Конструкции на основе антител, вводимые согласно настоящему изобретению, являются "выделенными" или "практически чистыми" конструкциями на основе антител. "Выделенный" или "практически чистый", применяемые для описания конструкций на основе антител, раскрытых в данном документе, означают конструкцию на основе антитела, которая была идентифицирована, отделена и/или извлечена из компонента ее среды получения. Предпочтительно конструкция на основе антитела не связана или практически не связана со всеми остальными компонентами ее среды получения. Примеси в среде, в которой происходит продуцирование, такие как образующиеся из рекомбинантных трансфицированных клеток, представляют собой материалы, которые, как правило, мешают диагностическому или терапевтическому применению полипептида, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. Конструкции на основе антител могут, например, представлять собой по меньшей мере приблизительно 5% или по меньшей мере приблизительно 50% по весу от общего белка в заданном образце. Понятно, что выделенный белок может составлять от 5% до 99,9% по весу от общего содержания белка в зависимости от обстоятельств. Полипептид можно получать в существенно большей концентрации посредством применения индуцируемого промотора или промотора, обеспечивающего высокий уровень экспрессии, так, чтобы он продуцировался при повышенных уровнях концентрации. Данное определение предусматривает получение конструкции на основе антитела в широком ряде организмов и/или клеток-хозяев, которые известны из уровня техники. В предпочтительных вариантах осуществления конструкцию на основе антитела будут очищать (1) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной

последовательности, используя секвенатор с вращающимся стаканом, или (2) до однородности посредством SDS-PAGE в невосстанавливающих или восстанавливающих условиях с применением красителя кумасси синего или, предпочтительно, серебра. Обычно, однако, выделенная конструкция на основе антитела будет получена посредством по меньшей мере одной стадии очистки.

[182] Термин "связывающий домен" характеризует домен, который (специфически) связывается с/взаимодействует с/распознает указанный эпитоп-мишень или указанный участок-мишень на молекулах-мишенях (антигенах), в данном случае MUC17 и CD3 соответственно. Структура и функция первого связывающего домена (распознающего MUC17) и предпочтительно также структура и/или функция второго связывающего домена (распознающего CD3) основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной или цельной молекулы иммуноглобулина и/или являются полученными из доменов варибельного участка тяжелой цепи (VH) и/или варибельного участка легкой цепи (VL) антитела или его фрагмента. Предпочтительно первый связывающий домен характеризуется наличием трех CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или трех CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Второй связывающий домен предпочтительно также предусматривает минимальные структурные требования антитела, которые обеспечивают связывание мишени. Более предпочтительно второй связывающий домен содержит по меньшей мере три CDR легкой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или три CDR тяжелой цепи (т. е. CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Предусматривается, что первый и/или второй связывающий домен получают или могут быть получены посредством способов фагового дисплея или скрининга библиотек, а не посредством прививания последовательностей CDR из уже существующего (моноклонального) антитела на каркас.

[183] Согласно настоящему изобретению связывающие домены находятся в форме одного или нескольких полипептидов. Такие полипептиды могут содержать белковые части и небелковые части (например, химические линкеры или химические сшивающие средства, такие как глутаровый альдегид). "Белки" (в том числе их фрагменты, предпочтительно биологически активные фрагменты, и пептиды, обычно содержащие менее 30 аминокислот) содержат две или более аминокислот, соединенных друг с другом ковалентной пептидной связью (с образованием цепи аминокислот).

[184] Термин "полипептид", применяемый в данном документе, описывает группу молекул, содержащих обычно более 30 аминокислот. Полипептиды могут дополнительно образовывать мультимеры, такие как димеры, тримеры и высшие олигомеры, т. е. содержащие более одной молекулы полипептида. Молекулы полипептидов, образующие такие димеры, тримеры и т. п., могут быть идентичными или неидентичными. Соответствующие структуры высшего порядка таких мультимеров, следовательно, называются гомо- или гетеродимерами, гомо- или гетеротримерами и т. п. Примером гетеромультимера является молекула антитела, которая в своей существующей в природе форме содержит две идентичные легкие полипептидные цепи и две идентичные тяжелые

полипептидные цепи. Термины "пептид", "полипептид" и "белок" также относятся к модифицированным естественным образом пептидам/полипептидам/белкам, где модификация проводится посредством, например, посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т. п. "Пептид", "полипептид" или "белок", упоминаемые в данном документе, также могут быть модифицированы химическим путем, например, пегилированы. Такие модификации хорошо известны из уровня техники и описаны в данном документе ниже.

[185] Предпочтительно связывающий домен, который связывается с MUC17, и/или связывающий домен, который связывается с CD3ε, являются человеческими связывающими доменами. Антитела и конструкции на основе антител, содержащие по меньшей мере один человеческий связывающий домен, позволяют избежать некоторых проблем, ассоциированных с антителами или конструкциями на основе антител, которые содержат переменные и/или константные участки, отличные от человеческих, такие как участки, полученные от грызуна (например, мыши, крысы, хомяка или кролика). Присутствие таких белков, полученных из организма грызуна, может приводить к быстрому выведению антител или конструкций на основе антител или может приводить к выработке иммунного ответа на антитело или конструкцию на основе антитела у пациента. Чтобы избежать применения полученных от грызунов антител или конструкций на основе антител, можно создавать человеческие или полностью человеческие антитела/конструкции на основе антител путем введения в организм грызуна функциональных участков человеческого антитела так, чтобы у грызуна продуцировались полностью человеческие антитела.

[186] Возможность клонировать и воссоздавать локусы человека размером порядка миллиона пар оснований в дрожжевых искусственных хромосомах YAC и вводить их в мышиную зародышевую линию обеспечивает эффективный подход для изучения функциональных компонентов очень крупных или грубо картированных локусов, а также для создания пригодных моделей заболевания человека. Кроме того, применение такой технологии для замены мышинных локусов их человеческими эквивалентами может обеспечить уникальную информацию об экспрессии и регуляции генных продуктов человека во время развития, их взаимодействии с другими системами и их роли в индуцировании и прогрессировании заболеваний.

[187] Важным практическим применением такой стратегии является "гуманизация" гуморальной иммунной системы мыши. Введение локусов иммуноглобулина (Ig) человека в организм мышей, у которых были инактивированы эндогенные гены Ig, предоставляет возможность изучения механизмов, лежащих в основе программируемой экспрессии и сборки антител, а также их роли в развитии В-клеток. Кроме того, такая стратегия может обеспечить идеальный источник для получения полностью человеческих моноклональных антител (mAb) - ключевой точки на пути к созданию терапевтических средств на основе антител для лечения заболеваний человека. Ожидается, что полностью человеческие антитела или конструкции на основе антител сведут к минимуму иммуногенные и

аллергические ответы, присущие мышинным или полученным от мышей mAb, и, следовательно, повысят эффективность и безопасность вводимых антител/конструкций на основе антител. Можно ожидать, что применение полностью человеческих антител или конструкций на основе антител обеспечит существенное преимущество в лечении хронических и рецидивирующих заболеваний человека, таких как воспаление, аутоиммунные реакции и рак, при которых требуются повторные процедуры введения соединений. Один подход в направлении этой цели состоял в конструировании мышинных линий с дефицитом продуцирования мышинных антител с большими фрагментами локусов Ig человека в ожидании, что такие мыши будут вырабатывать большой репертуар человеческих антител в отсутствие мышинных антител. Большие фрагменты Ig человека должны сохранять широкое разнообразие переменных генов, а также надлежащее регулирование продуцирования и экспрессии антитела. При применении мышинного аппарата для расширения разнообразия и отбора антител и отсутствии иммунологической толерантности к человеческим белкам, воспроизведенный репертуар человеческих антител в этих мышинных штаммах должен привести к получению высокоаффинных антител к любому представляющему интерес антигену, включая человеческие антигены. Используя гибридную технологию, можно легко получать и проводить отбор антиген-специфических человеческих mAb с необходимой специфичностью. Эта общая стратегия была продемонстрирована в связи с созданием первых линий мышей XenoMouse (см. Green et al. *Nature Genetics* 7:13-21 (1994)). Были сконструированы линии XenoMouse с YAC, содержащими фрагменты размером 245 т. п. о. и 190 т. п. о. конфигурации зародышевого типа локуса человеческой тяжелой цепи и локуса легкой каппа-цепи соответственно, которые содержали коровые последовательности переменного и константного участков. YAC, содержащие Ig человека, оказались совместимыми с мышинной системой с точки зрения как перегруппировки, так и экспрессии антител, и были способны заменить инактивированные гены Ig мыши. Это было продемонстрировано их способностью индуцировать развитие В-клеток, продуцировать человеческий репертуар взрослого типа полностью человеческих антител и продуцировать антиген-специфические человеческие mAb. Эти результаты также свидетельствуют о том, что введение более крупных частей локусов человеческих Ig, содержащих большие количества V-генов, дополнительных регуляторных элементов и константных участков человеческого Ig, может практически полностью воспроизвести репертуар, который характерен для гуморального ответа человека на инфекцию и иммунизацию. Работа Green et al. была недавно расширена до введения более чем приблизительно 80% репертуара антител человека посредством введения фрагментов YAC конфигурации зародышевого типа размером, составляющим миллион пар оснований, локусов человеческой тяжелой цепи и локусов легкой каппа-цепи соответственно. См. Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и заявку на патент США с порядковым № 08/759620. Получение животных XenoMouse дополнительно обсуждается и описывается в заявках на патент США №№ 07/466008, 07/610515,

07/919297, 07/922649, 08/031801, 08/112848, 08/234145, 08/376279, 08/430938, 08/464584, 08/464582, 08/463191, 08/462837, 08/486853, 08/486857, 08/486859, 08/462513, с порядковым № 08/724752 и 08/759,620, и патентах США №№ 6162963; 6150584; 6114598; 6075181 и 5939598, и патентах Японии №№ 3068180B2, 3068506B2 и 3068507B2. См. также Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) и Green and Jakobovits J. *Exp. Med.* 188:483-495 (1998), EP0463151B1, WO 94/02602, WO 96/34096, WO 98/24893, WO 00/76310 и WO 03/47336.

[188] В другом подходе другие, в том числе GenPharm International, Inc., применяли подход "минилокуса". В подходе минилокуса экзогенный локус Ig имитируют посредством включения отдельных генов из локуса Ig. Таким образом, один или несколько генов VH, один или несколько генов DH, один или несколько генов JH, константный участок мю-цепи и второй константный участок (предпочтительно константный участок гамма-цепи) собирают в конструкции, предназначенные для введения животным. Этот подход описан в патенте США № 5545807 авторства Surani et al. и патентах США №№ 5545806; 5625825; 5625126; 5633425; 5661016; 5770429; 5789650; 5814318; 5877397; 5874299 и 6255458, каждый авторства Lonberg и Kay, патентах США №№ 5591669 и 6023010 авторства Krimpenfort и Berns, патентах США №№ 5612205; 5721367 и 5789215 авторства Berns et al. и патенте США № 5643763 авторства Choi и Dunn, и заявке на патент США от GenPharm International с порядковыми №№ 07/574748, 07/575962, 07/810279, 07/853408, 07/904068, 07/990860, 08/053131, 08/096762, 08/155301, 08/161739, 08/165699, 08/209741. См. EP0546073B1, WO92/03918, WO92/22645, WO92/22647, WO92/22670, WO93/12227, WO94/00569, WO94/25585, WO96/14436, WO97/13852 и WO98/24884 и патент США № 5981175. См. также Taylor et al. (1992) и (1994), Chen et al. (1993), Tuaillon et al. (1993) и (1995), Choi et al. (1993), Lonberg et al. (1994) и Fishwild et al. (1996).

[189] Kirin также продемонстрировал получение человеческих антител с применением мышей, которым были введены крупные части хромосом или целые хромосомы посредством слияния микроклеток. См. заявки на Европейский патент №№ 773288 и 843961. Xenorex Biosciences разрабатывают технологию для потенциального создания человеческих антител. В этой технологии мышей SCID восстанавливают с помощью человеческих лимфатических клеток, например, В- и/или Т-клеток. Затем мышей иммунизируют антигеном и у них может индуцироваться иммунный ответ на этот антиген. См. патенты США №№ 5476996; 5698767 и 5958765.

[190] Ответы антитела человека к Ig мыши (НАМА) привели в данной отрасли к созданию химерных или иным способом гуманизированных антител. При этом ожидается, что будут наблюдаться ответы некоторых антител человека к химерам (НАСА), в частности, при постоянном или многодозовом применении антитела. Таким образом, будет желательным получить конструкции на основе антител, содержащие человеческий связывающий домен к MUC17 и человеческий связывающий домен к CD3ε, чтобы свести на нет опасения и/или эффекты относительно ответа НАМА или НАСА.

[191] Термины "(селективно) связывается с", "(специфически) связывается с", "(специфически) распознает", "(специфически) направлен на" и "(специфически) реагирует с" согласно настоящему изобретению означают, что связывающий домен взаимодействует или специфически взаимодействует с определенным эпитопом или определенным участком-мишенью на молекулах-мишенях (антигенах), в данном случае MUC17 и CD3ε соответственно.

[192] Термин "эпитоп" относится к участку антигена, с которым специфически связывается связывающий домен, такой как антитело или иммуноглобулин или производное, фрагмент или вариант антитела или иммуноглобулина. "Эпитоп" является антигенным и, таким образом, термин эпитоп иногда также называется в данном документе "антигенной структурой" или "антигенной детерминантой". Таким образом, связывающий домен представляет собой "участок взаимодействия с антигеном". Указанное связывание/взаимодействие также понимают как определяющее "специфическое распознавание". "Эпитопы" могут быть образованы как смежными аминокислотами, так и несмежными аминокислотами, размещенными рядом при укладке белка в третичную структуру. "Линейный эпитоп" представляет собой эпитоп, где первичная аминокислотная последовательность образует распознаваемый эпитоп. Линейный эпитоп, как правило, содержит по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4, и чаще по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 7, например, от приблизительно 8 до приблизительно 10 аминокислот в уникальной последовательности. "Конформационный эпитоп", в отличие от линейного эпитопа, представляет собой эпитоп, в котором первичная последовательность аминокислот, образующая эпитоп, не является единственным определяющим компонентом распознаваемого эпитопа (например, эпитоп, в котором первичная последовательность аминокислот не обязательно распознается связывающим доменом). Обычно конформационный эпитоп содержит увеличенное количество аминокислот по сравнению с линейным эпитопом. В отношении распознавания конформационных эпитопов связывающий домен распознает трехмерную структуру антигена, предпочтительно пептид или белок или его фрагмент (в контексте настоящего изобретения антигенная структура для одного из связывающих доменов содержится в пределах белка поверхностного антигена клетки-мишени). Например, когда молекула белка подвергается укладке с образованием трехмерной структуры, определенные аминокислоты и/или полипептидный остов, образующие конформационный эпитоп, оказываются размещенными рядом друг с другом, что делает возможным распознавание эпитопа антителом. Способы определения конформации эпитопов включают без ограничения рентгеновскую кристаллографию, двумерную спектроскопию ядерного магнитного резонанса (2D-ЯМР) и спектроскопию электронного парамагнитного резонанса (EPR) с сайт-направленным спин-мечением. Способ картирования эпитопов описан следующим образом: когда участок (непрерывный аминокислотный сегмент) в MUC17 человека заменяют или замещают соответствующим участком MUC17, не принадлежащего человеку и примату (например, MUC17 мыши, но

другие, такие как куриные, крысиные, хомячьи, кроличьи и т. д., также допускаются), ожидается снижение связывания связывающего домена, если только связывающий домен не является перекрестно-реактивным для применения с MUC17, не принадлежащего человеку и примату. Указанное снижение предпочтительно составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40% или 50%; более предпочтительно по меньшей мере 60%, 70% или 80% и наиболее предпочтительно 90%, 95% или даже 100% по сравнению со связыванием с соответствующим участком белка MUC17 человека, где связывание с соответствующим участком белка MUC17 человека принято за 100%. Предусматривается, что вышеупомянутые MUC17 человека/MUC17, не являющегося человеческим, экспрессируются в клетках СНО. Также предусматривается, что MUC17 человека/MUC17, не являющегося человеческим, слиты с трансмембранным доменом и/или цитоплазматическим доменом другого мембраносвязанного белка, такого как ЕpСAM.

[193] В альтернативном или дополнительном способе картирования эпитопа можно создавать несколько усеченных вариантов внеклеточного домена MUC17 человека, чтобы определить специфический участок, который распознается связывающим доменом. В этих усеченных вариантах различные домены/субдомены или участки внеклеточного MUC17 поэтапно удаляют, начиная с N-конца. Предусматривается, что усеченные варианты MUC17 могут экспрессироваться в клетках СНО. Также предусматривается, что усеченные варианты MUC17 могут быть слиты с трансмембранным доменом и/или цитоплазматическим доменом другого мембраносвязанного белка, такого как ЕpСAM. Также предусматривается, что усеченные варианты MUC17 могут содержать сигнальный пептидный домен на своем N-конце, например сигнальный пептид, который получен из сигнального пептида тяжелой цепи IgG мыши. Более того, предусматривается, что усеченные варианты MUC17 могут содержать домен v5 на своем N-конце (после сигнального пептида), что позволяет подтвердить их правильную экспрессию на клеточной поверхности. Ожидается, что снижение или потеря связывания будут происходить в случае тех усеченных вариантов MUC17, которые больше не содержат участок MUC17, который распознается связывающим доменом. Снижение связывания предпочтительно составляет по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%; более предпочтительно по меньшей мере 60%, 70%, 80% и наиболее предпочтительно 90%, 95% или даже 100%, причем связывание с целым человеческим белком MUC17 (или его внеклеточным участком или доменом) принято за 100.

[194] Дополнительный способ определения вклада конкретного остатка MUC17 в распознавание конструкцией на основе антитела или связывающим доменом представляет собой аланиновое сканирование (см., например, Morrison KL & Weiss GA. *Cur Opin Chem Biol.* 2001 Jun;5(3):302-7), где каждый анализируемый остаток заменяют аланином, например, посредством сайт-направленного мутагенеза. Применение аланина обусловлено его небольшой химически инертной метильной функциональной группой, которая, тем не менее, имитирует эталонные конформации вторичной структуры, которыми обладают многие другие аминокислоты. В тех случаях, когда требуется сохранить размер остатков,

подвергаемых мутации, можно использовать крупные аминокислоты, такие как валин или лейцин. Аланиновое сканирование является проверенной технологией, которую используют уже длительное время.

[195] Взаимодействие между связывающим доменом и эпитопом или участком, содержащем эпитоп, означает, что связывающий домен демонстрирует приемлемую аффинность в отношении эпитопа/участка, содержащего эпитоп, в конкретном белке или антигене (в данном случае MUC17 и CD3 соответственно) и, в целом, не проявляет существенной реактивности с белками или антигенами, отличными от MUC17 или CD3. "Значимая аффинность" включает связывание с аффинностью, составляющей приблизительно 10^{-6} М (KD) или выше. Предпочтительно связывание считается специфическим, если аффинность связывания составляет от приблизительно 10^{-12} до 10^{-8} М, от 10^{-12} до 10^{-9} М, от 10^{-12} до 10^{-10} М, от 10^{-11} до 10^{-8} М, предпочтительно от приблизительно 10^{-11} до 10^{-9} М. Специфичность взаимодействия или связывания связывающего домена с мишенью можно легко протестировать посредством *inter alia* сравнения взаимодействия указанного связывающего домена с белком- или антигеном-мишенью и взаимодействия указанного связывающего домена с белками или антигенами, отличными от MUC17 или CD3. Предпочтительно связывающий домен по настоящему изобретению по сути или практически не связывается с белками или антигенами, отличными от MUC17 или CD3 (т. е. первый связывающий домен не способен к связыванию с белками, отличными от MUC17, и второй связывающий домен не способен к связыванию с белками, отличными от CD3). Подразумеваемой характеристикой конструкций на основе антител согласно настоящему изобретению является то, что они имеют превосходящие характеристики аффинности по сравнению с другими HLE-форматами. Следовательно, такая превосходящая аффинность предполагает увеличенный период полужизни *in vivo*. Более длительный период полужизни конструкций на основе антител согласно настоящему изобретению может снизить длительность и частоту введения, что, как правило, вносит вклад в улучшение соблюдения пациентом режима лечения. Это является исключительно важным, поскольку конструкции на основе антител по настоящему изобретению являются исключительно благоприятными для сильно ослабленных или даже полиморбидных пациентов с раком.

[196] Термин "по сути/практически не связывается" или "не способен к связыванию" означает, что связывающий домен по настоящему изобретению не связывается с белком или антигеном, отличным от MUC17 или CD3, т. е. не проявляет реактивность, составляющую более 30%, предпочтительно не более 20%, более предпочтительно не более 10%, особенно предпочтительно не более 9%, 8%, 7%, 6% или 5% с белками или антигенами, отличными от MUC17 или CD3, где связывание с MUC17 или CD3 соответственно принято за 100%.

[197] Считается, что специфическое связывание осуществляется благодаря специфическим мотивам в аминокислотной последовательности связывающего домена и антигена. Таким образом, связывание достигается за счет их первичной, вторичной и/или

третичной структуры, а также за счет вторичных модификаций указанных структур. Специфическое взаимодействие сайта, взаимодействующего с антигеном, и его специфического антигена может приводить к простому связыванию указанного сайта с антигеном. Более того, в качестве альтернативы или дополнения специфическое взаимодействие сайта, взаимодействующего с антигеном, и его специфического антигена может приводить к возникновению сигнала, например, вследствие индукции изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т. п.

[198] Термин "вариабельный" относится к частям доменов антител или иммуноглобулинов, у которых проявляется вариабельность их последовательности, а также участвующим в определении специфичности и аффинности связывания конкретного антитела (т. е. к "вариабельному(вариабельным) домену(доменам)"). Посредством спаривания вариабельного участка тяжелой цепи (VH) и вариабельного участка легкой цепи (VL) образуется единый антигенсвязывающий участок. Вариабельность неравномерно распределена на протяжении вариабельных доменов антител; она сконцентрирована в субдоменах каждого из вариабельных участков тяжелой и легкой цепей. Эти субдомены называются "гипервариабельными участками" или "участками, определяющими комплементарность" (CDR). Более консервативные (т. е. не являющиеся гипервариабельными) части вариабельных доменов называются "каркасными" участками (FRM или FR) и обеспечивают каркас для шести CDR в трехмерном пространстве для образования антигенсвязывающей поверхности. Каждый из вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей природного происхождения содержит четыре FRM-участка (FR1, FR2, FR3 и FR4), принимающих большей частью β -складчатую конфигурацию, соединенных тремя гипервариабельными участками, которые образуют петли, соединяющие, и в некоторых случаях образующие часть β -складчатой структуры. Гипервариабельные участки в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FRM и вместе с гипервариабельными участками другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего участка (см. Kabat et al., loc. cit.).

[199] Термин "CDR" в единственном и множественном числе относится к участкам, определяющим комплементарность, три из которых придают связывающий характер вариабельному участку легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), и еще три придают связывающий характер вариабельному участку тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3). CDR содержат большинство остатков, отвечающих за специфические взаимодействия антитела с антигеном и, следовательно, способствуют функциональной активности молекулы антитела: они являются основными детерминантами специфичности к антигену. Точное определение границ и размеров CDR является предметом различных классификаций и систем нумерации. Соответственно, CDR могут быть указаны согласно Kabat, Chothia, контактной или любой другой системе определения границ, включая систему нумерации, описанную в данном документе. Несмотря на различающиеся границы, каждая из этих систем имеет определенную степень перекрытия, представляющую так называемые "гипервариабельные участки" в вариабельных

последовательностях. Следовательно, определения CDR согласно этим системам могут отличаться по длине и граничным областям по отношению к прилегающему каркасному участку. См. например Kabat (подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательностей), Chothia (подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело) и/или MacCallum (Kabat et al., loc. cit.; Chothia et al., J. Mol. Biol, 1987, 196: 901-917 и MacCallum et al., J. Mol. Biol, 1996, 262: 732). Еще одним стандартом для характеристики антигенсвязывающего участка является определение AbM, используемое в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM. См., например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. В Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В случае если две методики идентификации остатков определяют остатки перекрывающихся, но не идентичных участков, их можно комбинировать для определения гибридной CDR. Однако нумерация в соответствии с так называемой системой Kabat является предпочтительной. Обычно CDR образуют петлевую структуру, которая может быть отнесена к канонической структуре. Термин "каноническая структура" относится к конформации основной цепи, принимаемой антигенсвязывающими петлями (CDR). По результатам сравнительных структурных исследований было обнаружено, что пять из шести антигенсвязывающих петель имеют только ограниченный набор доступных конформаций. Каждая каноническая структура может характеризоваться спиральными углами полипептидного остова. Поэтому соответствующие петли между антителами могут характеризоваться высокой степенью сходства трехмерных структур, несмотря на высокую вариабельность аминокислотной последовательности в большинстве частей петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol, 1996, 263: 800). Кроме того, существует взаимосвязь между принимаемой петлей структурой и окружающими ее аминокислотными последовательностями. Конформация конкретного канонического класса определяется длиной петли и аминокислотными остатками, находящимися в ключевых положениях в пределах петли, а также в пределах консервативного каркасного участка (т. е. вне петли). Таким образом, отнесение к конкретному каноническому классу можно проводить на основании присутствия этих ключевых аминокислотных остатков.

[200] Термин "каноническая структура" может также предусматривать аспекты, относящиеся к линейной последовательности антитела, например, перечисленные согласно Kabat (Kabat et al., loc. cit.). Схема (система) нумерации согласно Kabat является широко распространенным стандартом нумерации аминокислотных остатков вариабельного домена антитела последовательным образом и является предпочтительной схемой, используемой в настоящем изобретении, что также упоминается в другом месте данного документа. Для определения канонической структуры антитела также можно использовать дополнительные структурные аспекты. Например, различия, не в полной мере отображаемые системой нумерации согласно Kabat, можно описать с помощью

системы нумерации согласно Chothia et al. и/или выявить посредством других методик, например, кристаллографии или двух- или трехмерного компьютерного моделирования. Соответственно, указанную последовательность антитела можно поместить в канонический класс, что позволяет, среди прочих, проводить идентификацию соответствующих последовательностей каркасных участков (например, на основании необходимости включения разнообразных канонических структур в библиотеку). Нумерация аминокислотных последовательностей антител согласно Kabat и структурные особенности, описанные Chothia et al., loc. cit., а также их значение для интерпретации канонических аспектов структуры антитела, описаны в литературе. Структурные субъединицы и трехмерные конфигурации иммуноглобулинов различных классов хорошо известны из уровня техники. Обзор структуры антител см. в *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988.

[201] CDR3 легкой цепи и, в особенности, CDR3 тяжелой цепи могут составлять наиболее важные детерминанты связывания антигена в пределах вариабельных участков легкой и тяжелой цепей. В некоторых конструкциях на основе антител CDR3 тяжелой цепи, по-видимому, составляет основную область контакта между антигеном и антителом. Схемы отбора *in vitro*, в которых изменяется только CDR3, можно использовать для изменения свойств связывания антитела или определения того, какие остатки вносят вклад в связывание антигена. Следовательно, CDR3, как правило, является самым большим источником молекулярного разнообразия в пределах связывающего сайта антитела. Например, длина H3 может составлять всего два аминокислотных остатка или более чем 26 аминокислот.

[202] В классическом полноразмерном антителе или иммуноглобулине каждая легкая (L) цепь связана с тяжелой (H) цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H-цепи связаны друг с другом одной или несколькими дисульфидными связями в зависимости от изоформа H-цепи. Домен CH, расположенный наиболее близко к VH, обычно обозначается как CH1. Константные ("C") домены не принимают непосредственного участия в связывании антигена, но проявляют различные эффекторные функции, такие как антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность и активация системы комплемента. Fc-участок антитела находится в пределах константных доменов тяжелой цепи и, например, способен взаимодействовать с расположенными на клеточной поверхности Fc-рецепторами.

[203] Последовательность генов антител после сборки и соматической мутации является очень изменчивой, и эти изменчивые гены по оценкам кодируют 10^{10} различных молекул антител (*Immunoglobulin Genes*, 2nd ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995). Соответственно, иммунная система обеспечивает репертуар иммуноглобулинов. Термин "репертуар" относится к по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, полученной, полностью или частично, из по меньшей мере одной последовательности, кодирующей по меньшей мере один иммуноглобулин. Последовательность(последовательности) можно получать посредством перегруппировки

V-, D- и J-сегментов генов тяжелых цепей и V- и J-сегментов генов легких цепей *in vivo*. В качестве альтернативы, последовательность(последовательности) можно получать из клетки посредством, например, стимуляции *in vitro*, в ответ на которую происходит перегруппировка. В качестве альтернативы часть или всю(все) последовательность(последовательности) можно получать посредством сплайсинга ДНК, синтеза нуклеотидов, мутагенеза и других способов, см., например, патент США 5565332. Репертуар может включать только одну последовательность или может включать совокупность последовательностей, включая находящиеся в генетически разнородной коллекции.

[204] В связи с настоящим изобретением термин "Fc-часть" или "Fc-мономер" означает полипептид, содержащий по меньшей мере один домен, характеризующийся функцией домена CH2, и по меньшей мере один домен, характеризующийся функцией домена CH3 молекулы иммуноглобулина. Как очевидно из термина "Fc-мономер", полипептид, содержащий эти домены CH, представляет собой "полипептидный мономер". Fc-мономер может представлять собой полипептид, содержащий по меньшей мере фрагмент константной области иммуноглобулина за исключением первого домена константной области тяжелой цепи иммуноглобулина (CH1), но сохраняющий по меньшей мере функциональную часть одного домена CH2 и функциональную часть одного домена CH3, причем домен CH2 является аминоконцевым по отношению к домену CH3. В предпочтительном аспекте этого определения Fc-мономер может представлять собой полипептидный константный участок, содержащий часть шарнирного участка Ig-Fc, участок CH2 и участок CH3, причем шарнирный участок является аминоконцевым по отношению к домену CH2. Подразумевается, что шарнирный участок по настоящему изобретению способствует димеризации. Такие молекулы Fc-полипептидов можно получать, например без ограничения, путем расщепления папаином участка иммуноглобулина (конечно, приводящего к получению димера из двух Fc-полипептидов). В другом аспекте этого определения Fc-мономер может представлять собой полипептидный участок, содержащий часть участка CH2 и участок CH3. Такие молекулы Fc-полипептидов можно получать, например без ограничения путем расщепления пепсином молекулы иммуноглобулина. В одном варианте осуществления полипептидная последовательность Fc-мономера является по сути аналогичной последовательности Fc-полипептида: Fc-участка IgG₁, Fc-участка IgG₂, Fc-участка IgG₃, Fc-участка IgG₄, Fc-участка IgM, Fc-участка IgA, Fc-участка IgD и Fc-участка IgE. (См., например, Padlan, *Molecular Immunology*, 31(3), 169-217 (1993)). Ввиду существования некоторой вариативности между иммуноглобулинами и исключительно для ясности Fc-мономер означает последние два домена константного участка тяжелой цепи иммуноглобулинов IgA, IgD и IgG и последние три домена константного участка тяжелой цепи иммуноглобулинов IgE и IgM.

[205] Как упоминалось, Fc-мономер также может содержать гибкий шарнирный участок на N-конце этих доменов. В случае IgA и IgM Fc-мономер может включать J-цепь.

В случае IgG Fc-часть содержит домены CH2 и CH3 иммуноглобулина и шарнирную область между первыми двумя доменами и CH2. Хотя границы Fc-части могут варьироваться, например, в случае Fc-части тяжелой цепи IgG человека, содержащей функциональный шарнирный участок, домены CH2 и CH3 могут быть заданы, например, таким образом, чтобы они содержали остатки от D231 (шарнирного домена - в соответствии с D234 в таблице 2 ниже) до P476, соответственно L476 (для IgG₄) карбоксиконца домена CH3, где нумерация используется в соответствии с Kabat. Две Fc-части или два Fc-мономера, слитые друг с другом посредством пептидного линкера, определяют третий домен конструкции на основе антитела согласно настоящему изобретению, который также может быть определен как домен scFc. Подразумевается, что scFc, раскрытый в данном документе, соответственно Fc-мономеры, слитые друг с другом, находятся только в третьем домене конструкции на основе антитела.

[206] Таблица 2. Нумерация по Kabat аминокислотных остатков шарнирного участка

Нумерация IMGT для шарнирного участка	Перевод в аминокислоту для IgG ₁	Нумерация по Kabat
1	(E)	226
2	P	227
3	K	228
4	S	232
5	C	233
6	D	234
7	K	235
8	T	236
9	H	237
10	T	238
11	C	239
12	P	240
13	P	241
14	C	242
15	P	243

[207] Положение и последовательность домена CH2 IgG и домена CD3 IgG можно идентифицировать по аналогии, используя нумерацию по Kabat, как показано в таблице 3.

Таблица 3. Нумерация по Kabat аминокислотных остатков участков CH2 и CH3 IgG

Подтип IgG	Перевод в aa CH2	Нумерация CH2 по Kabat	Перевод в aa CH3	Нумерация CH3 по Kabat
------------	---------------------	---------------------------	---------------------	---------------------------

IgG₁	APE... ..KAK	244... ..360	GQP.....PGK	361... ..478
IgG₂	APP... ..KTK	244... ..360	GQP.....PGK	361... ..478
IgG₃	APE... ..KTK	244... ..360	GQP.....PGK	361... ..478
IgG₄	APE... ..KAK	244... ..360	GQP.....LGK	361... ..478

[208] В одном варианте осуществления настоящего изобретения выделенные жирным шрифтом аминокислотные остатки в домене CH3 первого или обоих Fc-мономеров удалены.

[209] Пептидный линкер, посредством которого полипептидные мономеры ("Fc-часть" или "Fc-мономер") третьего домена слиты друг с другом, предпочтительно содержит по меньшей мере 25 аминокислотных остатков (25, 26, 27, 28, 29, 30 и т. д.). Более предпочтительно этот пептидный линкер содержит по меньшей мере 30 аминокислотных остатков (30, 31, 32, 33, 34, 35 и т. д.). Также предпочтительно, чтобы линкер содержал до 40 аминокислотных остатков, более предпочтительно до 35 аминокислотных остатков, наиболее предпочтительно ровно 30 аминокислотных остатков.

[210] В случае, если для слияния первого домена со вторым доменом или первого или второго домена с третьим доменом используется линкер, этот линкер предпочтительно имеет длину и последовательность, достаточные, чтобы гарантировать, что каждый из первого и второго доменов независимо от другого может сохранять свою дифференциальную специфичность связывания. Для пептидных линкеров, которые связывают по меньшей мере два связывающих домена (или два переменных домена) в конструкции на основе антитела, предпочтительными пептидными линкерами являются те, которые содержат лишь несколько аминокислотных остатков, например, 12 аминокислотных остатков или меньше. Таким образом, предпочтительными являются пептидные линкеры из 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5 аминокислотных остатков. Подразумевается, что пептидный линкер с менее чем 5 аминокислотами содержит 4, 3, 2 или одну аминокислоту, причем предпочтительными являются богатые Gly линкеры. Предпочтительный вариант осуществления пептидного линкера для слияния первого и второго домена приведен под SEQ ID NO:10. Предпочтительный линкер в варианте осуществления пептидного линкера для слияния второго и третьего доменов представляет собой (Gly)₄-линкер, также называемый G₄-линкер. Характеристики указанного пептидного линкера, которые включают отсутствие способствования образованию вторичных структур, известны из уровня техники и описаны, например, в Dall'Acqua et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30) и Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80). Предпочтительными являются пептидные линкеры, которые, помимо прочего, не способствуют образованию каких-либо вторичных структур. Связь указанных доменов друг с другом можно обеспечивать, например, с помощью генной инженерии, как описано в примерах. Способы получения слитых и функционально связанных биспецифических одноцепочечных конструкций и обеспечения их экспрессии

в клетках млекопитающих или бактерий хорошо известны из уровня техники (например, WO 99/54440 или Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001).

[211] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления первый и второй домены конструкции на основе антитела по настоящему изобретению представляют собой "конструкцию на основе биспецифического одноцепочечного антитела", более предпочтительно биспецифический "одноцепочечный Fv" (scFv). Хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов посредством синтетического линкера, как описано выше, который позволяет им образовывать единую белковую цепь, в которой участки VL и VH спариваются с образованием моновалентной молекулы; см., например, Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 85:5879-5883). Эти фрагменты антител получают, применяя традиционные методики, известные специалистам в данной области техники, и фрагменты оценивают в отношении функции таким же образом, как и целые или полноразмерные антитела. Следовательно, одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) представляет собой слитый белок на основе переменных областей тяжелой цепи (VH) и легкой цепи (VL) иммуноглобулинов, обычно соединенных коротким линкерным пептидом длиной от приблизительно десяти до приблизительно 25 аминокислот, предпочтительно от приблизительно 15 до 20 аминокислот. Линкер обычно богат глицином для обеспечения гибкости, а также серином или треонином для обеспечения растворимости и может соединять N-конец VH с C-концом VL или *vice versa*. Этот белок сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина, несмотря на удаление константных участков и введение линкера.

[212] Конструкции на основе биспецифических одноцепочечных антител известны в данной области и описаны в WO 99/54440, Mack, J. *Immunol.* (1997), 158, 3965-3970, Mack, *PNAS*, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, *Cancer Immunol. Immunother.*, (1997), 45, 193-197, Löffler, *Blood*, (2000), 95, 6, 2098-2103, Brühl, *Immunol.*, (2001), 166, 2420-2426, Kipriyanov, J. *Mol. Biol.*, (1999), 293, 41-56. Методики, описанные для получения одноцепочечных антител (см., помимо прочего, патент США 4946778, Kontermann and Dübel (2010), *loc. cit.* and Little (2009), *loc. cit.*) можно приспособить для получения конструкций на основе одноцепочечных антител специфически распознающих выбранную(выбранные) мишень(мишени).

[213] Бивалентные (также двухвалентные) или биспецифические одноцепочечные переменные фрагменты (bi-scFv или di-scFv в формате (scFv)₂ могут быть сконструированы путем соединения двух молекул scFv (например, с линкерами, описанными в данном документе выше). Если эти две молекулы scFv характеризуются одинаковой специфичностью связывания, то получаемая в результате молекула (scFv)₂ предпочтительно будет называться бивалентной (т. е. она имеет две антигенные детерминанты для одного и того же целевого эпитопа). Если две молекулы scFv характеризуются различной специфичностью связывания, то получаемая в результате

молекула (scFv)₂ предпочтительно будет называться биспецифической. Связывание можно осуществлять посредством получения одной пептидной цепи с двумя VH-областями и двумя VL-областями с получением tandemных scFv (см., например, Kufer P. et al., (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244). Другой возможностью является создание молекул scFv с линкерными пептидами, которые являются слишком короткими для того, чтобы две переменных области сворачивались вместе (например, приблизительно пять аминокислот), что вынуждает scFv димеризоваться. Этот тип известен как диатела (см., например, Hollinger, Philipp et al., (July 1993) PNAS 90 (14): 6444-8).

[214] Любой из первого, второго или первый и второй домен могут составлять однодоменное антитело, переменный домен или по меньшей мере CDR однодоменного антитела соответственно. Однодоменные антитела содержат только один (мономерный) переменный домен антитела, который способен селективно связываться со специфическим антигеном, независимо от других V-областей или доменов. Первые однодоменные антитела были сконструированы из антител с тяжелыми цепями, обнаруженных у верблюдов, и они называются фрагментами V_HH. Хрящевые рыбы также имеют антитела с тяжелыми цепями (IgNAR), из которых могут быть получены однодоменные антитела, называемые фрагментами V_{NAR}. Альтернативный подход заключается в разделении димерных переменных доменов обычных иммуноглобулинов, например, человека или грызунов, на мономеры с получением таким образом VH или VL в качестве однодоменного Ab. Хотя большинство исследований однодоменных антител в настоящее время основано на переменных доменах тяжелой цепи, также было показано, что нанотела, полученные из легких цепей, специфически связываются с эпитопами-мишенями. Примеры однодоменных антител называются sdAb, нанотелами или антителами с единственным переменным доменом. Следовательно, (однодоменное mAb)₂ представляет собой конструкцию на основе моноклонального антитела, состоящую из (по меньшей мере) двух однодоменных моноклональных антител, которые по отдельности выбраны из группы, состоящей из V_H, V_L, V_HH и V_{NAR}. Линкер предпочтительно находится в форме пептидного линкера. Сходным образом, "scFv-однодоменное mAb" представляет собой конструкцию на основе моноклонального антитела, состоящую из по меньшей мере одного однодоменного антитела, описанного выше, и одной молекулы scFv, описанной выше. Опять же линкер предпочтительно находится в форме пептидного линкера.

[215] Конкурирует ли конструкция на основе антитела за связывание с другой указанной конструкцией на основе антитела, можно определить в конкурентном анализе, таком как конкурентный ELISA или клеточный конкурентный анализ. Также можно использовать связанные с авидином микрочастицы (гранулы). Аналогично с покрытием авидином планшета для ELISA при проведении реакции с биотинилированным белком каждую из этих гранул можно использовать в качестве субстрата для проведения анализа. Антигеном покрывают гранулу, а затем ее предварительно покрывают первым антителом.

Добавляют второе антитело и определяют присутствие какого-либо дополнительного связывания. Возможные средства для считывания данных включают проточную цитометрию.

[216] Цитотоксичность, опосредованную конструкциями на основе антител, можно измерять различными способами. Эффекторные клетки могут представлять собой, например, простимулированные обогащенные CD8-положительные Т-клетки (человека) или непростимулированные моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) (человека). Если клетки-мишени получены от макака либо экспрессируют, либо трансфицированы MUC17 макака, который связан первым доменом, эффекторные клетки также должны быть получены от макака, как например в случае линии Т-клеток макака, например, 4119LnPx. Клетки-мишени должны экспрессировать (по меньшей мере внеклеточный домен) MUC17, например, MUC17 человека или макака. Клетки-мишени могут представлять собой линию клеток (таких как клетки CHO), стабильно или временно трансфицированных MUC17, например, MUC17 человека или макака. Обычно ожидается, что значения EC_{50} будут более низкими в случае линий клеток-мишеней, экспрессирующих MUC17 на клеточной поверхности на более высоких уровнях. Соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней (E:T) обычно составляет приблизительно 10:1, но также может варьироваться. Цитотоксическую активность конструкций на основе биспецифических антител к MUC17 можно измерить в анализе высвобождения ^{51}Cr (время инкубирования приблизительно 18 часов) или в анализе цитотоксичности на основе FACS (время инкубирования приблизительно 48 часов). Также возможны модификации времени инкубации (цитотоксической реакции) в анализе. Другие способы определения цитотоксичности хорошо известны специалисту в данной области техники и включают MTT- или MTS-анализ, анализы на основе АТФ, включая биoluminesцентный анализ, анализ с сульфородамино В (SRB), анализ WST, клоногенный анализ и методику ECIS.

[217] Цитотоксическую активность, опосредованную конструкциями на основе антител к MUC17xCD3, предпочтительно измеряют в клеточном анализе цитотоксичности. Ее также можно измерять в анализе высвобождения ^{51}Cr . Она представлена значением EC_{50} , которое соответствует полумаксимальной эффективной концентрации (концентрации конструкции на основе антитела, индуцирующей половинный цитотоксический ответ между исходным уровнем и максимумом). Предпочтительно значение EC_{50} для конструкций на основе антител к MUC17xCD3 составляет ≤ 5000 пМ или ≤ 4000 пМ, более предпочтительно ≤ 3000 пМ или ≤ 2000 пМ, еще более предпочтительно ≤ 1000 пМ или ≤ 500 пМ, еще более предпочтительно ≤ 400 пМ или ≤ 300 пМ, еще более предпочтительно ≤ 200 пМ, еще более предпочтительно ≤ 100 пМ, еще более предпочтительно ≤ 50 пМ, еще более предпочтительно ≤ 20 пМ или ≤ 10 пМ и наиболее предпочтительно ≤ 5 пМ. Предпочтительно конструкции на основе антител к MUC17xCD3 не индуцируют/не опосредуют лизис или по сути не индуцируют/не опосредуют лизис клеток, отрицательных по MUC17, таких как клетки

СНО. Термин "не индуцирует лизис", "по сути не индуцирует лизис", "не опосредуют лизис" или "по сути не опосредуют лизис" означает, что конструкция на основе антитела по настоящему изобретению индуцирует или опосредует лизис не более 30%, предпочтительно не более 20%, более предпочтительно не более 10%, особенно предпочтительно не более 9%, 8%, 7%, 6% или 5% клеток, отрицательных по MUC17, при этом лизис линии клеток человека, положительных по MUC17, принят за 100%. Это обычно соответствует концентрациям конструкции на основе антитела, составляющим не более 500 нМ. Специалисту в данной области техники известно, как определить лизис клеток без излишних усилий.

[218] Первый и/или второй (или любой дополнительный) связывающий домен(-ы) конструкции на основе антитела по настоящему изобретению предпочтительно характеризуются межвидовой специфичностью для представителей отряда приматов класса млекопитающих. CD3-связывающие домены, характеризующиеся межвидовой специфичностью, описаны, например, в WO 2008/119567. В соответствии с одним вариантом осуществления первый и/или второй связывающий домен в дополнение к связыванию с MUC17 человека и CD3 человека соответственно будут также связываться с MUC17/CD3, включая (без ограничения) приматов нового света (таких как *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* или *Saimiri sciureus*), приматов старого света (таких как бабуины и макаки), гиббонов и представителей *homininae*, отличных от человека.

[219] Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая является подходящей для введения пациенту, предпочтительно пациенту-человеку. Особенно предпочтительная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит одну или совокупность конструкций на основе антител по настоящему изобретению, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве. Предпочтительно фармацевтическая композиция дополнительно содержит подходящие составы из одного или нескольких (фармацевтически эффективных) носителей, стабилизаторов, вспомогательных веществ, разбавителей, солюбилизаторов, поверхностно-активных веществ, эмульгаторов, консервантов и/или адъювантов. Приемлемые составляющие компоненты композиции предпочтительно являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают без ограничения жидкие, замороженные и лиофилизированные композиции. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. В целом применяемый в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" означает какие-либо и все водные и неводные растворы, стерильные растворы, растворители, буферы, например, фосфатно-солевые буферные растворы (PBS), воду, суспензии, эмульсии, такие как эмульсии типа масло/вода, различные типы смачивающих средств, липосомы, дисперсионные среды и покрытия, которые совместимы с фармацевтическим введением, в частности с парентеральным введением. Применение таких сред и средств в фармацевтических композициях хорошо известно в данной области техники, а

композиции, содержащие такие носители, можно составлять с помощью хорошо известных традиционных способов. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы состава, предназначенные для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции (см., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company). В таких вариантах осуществления подходящие материалы для составления могут включать без ограничения:

аминокислоты, такие как глицин, аланин, глутамин, аспарагин, треонин, пролин, 2-фенилаланин, в том числе заряженные аминокислоты, предпочтительно лизин, ацетат лизина, аргинин, глутамат и/или гистидин

противомикробные средства, такие как антибактериальные и противогрибковые средства

антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, метионин, сульфит натрия или гидрогенсульфит натрия

буферы, буферные системы и буферные средства, которые применяются с целью поддержания композиции при физиологическом значении pH или немного более меньшем значении pH, предпочтительно значении pH меньше, чем 4,0-6,5; примеры буферов представляют собой борат, бикарбонат, Tris-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты, сукцинат, фосфат и гистидин; например, Tris-буфер при pH приблизительно 7,0-8,5

неводные растворители, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные сложные органические эфиры, такие как этилолеат

водные носители, включая воду, спиртовые/водные носители, эмульсии или суспензии, включая солевые и забуференные среды

биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэфиры

объемообразующие средства, такие как маннит или глицин

хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA)

изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию

комплексообразующие средства, такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин

наполнители

моносахариды; дисахариды; и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); при этом углеводы могут быть невосстанавливающими сахарами, предпочтительно трегалозой, сахарозой, октосульфатом, сорбитом или ксилитом

(низкомолекулярные) белки, полипептиды или белковые носители, такие как человеческий или бычий сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины, предпочтительно человеческого происхождения

красители и ароматизаторы

серосодержащие восстановители, такие как глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, [альфа]-монотиоглицерин и тиосульфат натрия

средства для разбавления

эмульгирующие средства

гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон

солеобразующие противоионы, такие как натрий

консерванты такие как противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие средства, инертные газы и т. п.; примеры представляют собой хлорид бензалкония, бензойную кислоту, салициловую кислоту, тимеросал, феноэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновую кислоту или пероксид водорода)

комплексы металлов, такие как комплексы Zn-белок

растворители и соразтворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль)

сахара и сахароспирты, такие как трегалоза, сахароза, октосульфат, маннит, сорбит или ксилит, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, миоинозитоza, галактоза, лактит, рибит, миоинозит, галактит, глицерин, циклиты (например, инозит), полиэтиленгликоль; и многоатомные сахароспирты

суспендирующие средства

поверхностно-активные вещества или увлажняющие средства такие как плуроники, PEG, сложные эфиры сорбита, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал; при этом поверхностно-активные вещества могут быть детергентами с предпочтительной молекулярной массой $> 1,2$ кДа и/или простым полиэфиром с предпочтительной молекулярной массой > 3 кДа; неограничивающие примеры для предпочтительных детергентов представляют собой Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 и Tween 85; неограничивающие примеры для предпочтительных простых полиэфиров представляют собой PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 и PEG 5000

средства, повышающие стабильность, такие как сахароза или сорбит

средства, повышающие тоничность, такие как галиды щелочных металлов, предпочтительно хлорид натрия или калия, маннит, сорбит

среды-носители для парентерального введения, включая раствор хлорида натрия, раствор Рингера с декстрозой, хлорид натрия с декстрозой, раствор Рингера с лактатом или нелетучие масла

среды-носители для внутривенного введения, включая жидкость и добавки питательных веществ, добавки электролитов (например, лежащие в основе раствора Рингера с декстрозой)

[220] Подразумевается, что композиция может содержать в дополнение к определенной в данном документе конструкции на основе антителя дополнительные

биологически активные средства в зависимости от предполагаемого применения композиции. Такие средства могут представлять собой лекарственные средства, действующие на желудочно-кишечный тракт, лекарственные средства, действующие в качестве цитостатических средств, лекарственные средства, предупреждающие гиперурикемию, лекарственные средства, подавляющие иммунные реакции (например, кортикостероиды), лекарственные средства, модулирующие воспалительную реакцию, лекарственные средства, действующие на кровеносную систему, и/или средства, такие как цитокины, известные из уровня техники. Также предусматривается, что конструкция на основе антитела по настоящему изобретению применяется в качестве средства для комбинированной терапии, т. е. в комбинации с другим противораковым лекарственным препаратом. В определенных вариантах осуществления оптимальная фармацевтическая композиция будет определена специалистом в данной области техники в зависимости, например, предполагаемого пути введения, формата доставки и требуемой дозировки. См., например, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше. В определенных вариантах осуществления такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость *in vivo* высвобождения и скорость *in vivo* выведения конструкции на основе антитела по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления основные среда-носитель или носитель в фармацевтической композиции могут быть либо водными, либо неводными по своей природе. Например, подходящими средой-носителем или носителем могут являться вода для инъекций, физиологический солевой раствор или искусственная спинномозговая жидкость, возможно, дополненная другими материалами, традиционно используемыми в композициях для парентерального введения. Нейтральный буферный солевой раствор или солевой раствор, смешанный с сывороточным альбумином, являются дополнительным примером сред-носителей. В определенных вариантах осуществления композиции, содержащие конструкцию на основе антитела по настоящему изобретению, могут быть подготовлены для хранения посредством смешивания выбранной композиции, обладающей требуемой степенью чистоты, с необязательными средствами для составления (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, выше) в виде лиофилизированной массы или водного раствора. Кроме того, в определенных вариантах осуществления конструкция на основе антитела по настоящему изобретению может быть составлена в виде лиофилизата с использованием соответствующих вспомогательных веществ, таких как сахароза.

[221] Если предполагается парентеральное введение, то терапевтические композиции для применения в настоящем изобретении могут предусматриваться в виде апиrogenного приемлемого для парентерального введения водного раствора, содержащего требуемую конструкцию на основе антитела по настоящему изобретению в фармацевтически приемлемой среде-носителе. В частности, подходящей средой-носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой конструкцию на основе антитела по настоящему изобретению составляют в виде стерильного, изотонического раствора, сохраняемого должным образом. В определенных

вариантах осуществления получение может предусматривать составление требуемой молекулы со средством, таким как инъецируемые микросферы, биоразлагаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулы или липосомы, которые могут обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который может доставляться посредством депо-инъекции. В определенных вариантах осуществления также может применяться гиалуроновая кислота, обладающая эффектом содействия увеличения времени пребывания в системном кровотоке. В определенных вариантах осуществления имплантируемые устройства для доставки лекарственных средств могут быть использованы для введения требуемой конструкции на основе антитела.

[222] Для специалистов в данной области техники будут очевидны дополнительные фармацевтические композиции, включая составы, содержащие конструкцию на основе антитела по настоящему изобретению в составах для замедленного высвобождения или контролируемых доставки/высвобождения. Также специалистам в данной области известны методики составления ряда других средств с замедленной или контролируемой доставкой, таких как липосомные носители, биоразлагаемые микрочастицы или пористые гранулы и депо-инъекции. См., например, международную патентную заявку № PCT/US93/00829, в которой описано контролируемое высвобождение из пористых полимерных микрочастиц, применяемых для доставки фармацевтических композиций. Препараты с замедленным высвобождением могут включать полупроницаемые полимерные матрицы в виде формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Матрицы для замедленного высвобождения могут включать сложные полиэфиры, гидрогели, полилактиды (раскрытые в патенте США № 3773919 и публикации заявки на европейский патент № EP 058481), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., 1983, *Biopolymers* 2:547-556), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (Langer et al., 1981, *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167-277 и Langer, 1982, *Chem. Tech.* 12:98-105), этиленвинилацетат (Langer et al., 1981, см. выше) или поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту (публикация заявки на европейский патент № EP 133988). Композиции с замедленным высвобождением могут также включать липосомы, которые могут быть получены посредством любого из нескольких способов, известных из уровня техники. См., например, Eppstein et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82:3688-3692; публикации заявок на европейский патент №№ EP 036676; EP 088046 и EP 143949.

[223] Конструкцию на основе антитела также можно заключать в микрокапсулы, полученные, например, посредством методик коацервации или посредством полимеризации на границе раздела фаз (например, микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из полиметилметакрилата соответственно), в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокпсулы) или в макроэмульсии. Такие методики раскрыты в Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 16th edition, Oslo, A., Ed., (1980).

[224] Фармацевтические композиции, применяемые для введения *in vivo*, как правило, представлены в виде стерильных препаратов. Стерилизация может быть достигнута посредством фильтрации через мембраны для стерильной фильтрации. В случае если композицию лиофилизируют, то стерилизацию с использованием данного способа можно выполнять либо перед лиофилизацией и восстановлением, либо после них. Композиции для парентерального введения могут храниться в лиофилизированной форме или в виде раствора. Обычно композиции для парентерального введения помещают в контейнер, имеющий стерильное входное отверстие, например, пакет или флакон для внутривенного раствора с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций.

[225] Другой аспект включает самобуферизующиеся составы конструкции на основе антитела по настоящему изобретению, которые можно применять в качестве фармацевтических композиций, что описано в международный заявке на патент WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599). Разнообразные объяснения доступны в отношении стабилизации белка и материалов для составления и способов, пригодных в этом отношении, такие как Arakawa et al., "Solvent interactions in pharmaceutical formulations", *Pharm Res.* 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution" в *RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE*, Carpenter and Manning, eds. *Pharmaceutical Biotechnology*. 13: 61-84 (2002), и Randolph et al., "Surfactant-protein interactions", *Pharm Biotechnol.* 13: 159-75 (2002), в частности, смотрите части, относящиеся к вспомогательным веществам и связанным с ними способам для самобуферизующихся составов на основе белков, в особенности к фармацевтическим продуктам на основе белков и способам для вариантов применения в ветеринарии и/или медицине человека.

[226] Соли могут быть использованы в соответствии с определенными вариантами осуществления с целью, например, регулирования ионной силы и/или изотоничности состава и/или улучшения растворимости и/или физической стабильности белка или другого ингредиента композиции. Как хорошо известно, ионы могут стабилизировать нативное состояние белков, связываясь с заряженными остатками на поверхности белка и экранируя заряженные и полярные группы в белке и уменьшая силу их электростатических взаимодействий, притягивающих и отталкивающих взаимодействий. Ионы также могут стабилизировать денатурированное состояние белка путем связывания, в частности, денатурированных пептидных связей (-CONH) белка. Кроме того, ионное взаимодействие с заряженными и полярными группами в белке также может уменьшить межмолекулярные электростатические взаимодействия и, таким образом, предотвратить или уменьшить агрегацию и нерастворимость белка. Ионные соединения существенно различаются по своим эффектам в отношении белков. Был разработан ряд категориальных рангов ионов и их эффектов в отношении белков, которые можно применять при составлении фармацевтических композиций. Один пример представляет собой ряд Гофмейстера, который ранжирует ионные и полярные неионные растворенные вещества по их эффекту в отношении конформационной стабильности белков в растворе.

Стабилизирующие растворенные вещества называются "космотропными". Дестабилизирующие растворенные вещества называются "хаотропными". Космотропы обычно используются в высоких концентрациях (например, >1 молярный сульфат аммония) для осаждения белков из раствора ("высаливание"). Хаотропы обычно используются для денатурации и/или для солюбилизации белков ("всаливание"). Относительная эффективность ионов в отношении "всаливания" и "высаливания" определяет их положение в ряду Гофмейстера.

[227] Свободные аминокислоты можно использовать в составах, содержащих конструкцию на основе антитела в соответствии с различными вариантами осуществления, в качестве объемообразующих средств, стабилизаторов и антиоксидантов, а также для других стандартных вариантов применения. Лизин, пролин, серин и аланин могут использоваться для стабилизации белков в составе. Глицин применим в лиофилизации для обеспечения правильной структуры и свойств лиофилизированной массы. Аргинин может быть применим для подавления агрегации белка как в жидких, так и в лиофилизированных составах. Метионин применим в качестве антиоксиданта.

[228] Полиолы включают сахара, например, маннит, сахарозу и сорбит, и многоатомные спирты, такие как, например, глицерин и пропиленгликоль, и, для обсуждаемых в данном документе целей, полиэтиленгликоль (PEG) и родственные вещества. Полиолы являются космотропными. Они представляют собой применимые стабилизирующие средства как в жидких, так и в лиофилизированных составах для защиты белков от физических и химических процессов разрушения. Полиолы также применимы для регулирования тоничности составов. В число полиолов, применимых в отдельных вариантах осуществления настоящего изобретения, входит маннит, обычно применяемый для обеспечения структурной стабильности массы в лиофилизированных составах. Это обеспечивает структурную стабильность лиофилизированной массы. Обычно его применяют с лиопротектором, например сахарозой. Сорбит и сахароза являются одними из предпочтительных средств для регулирования тоничности и в качестве стабилизаторов для защиты от стрессов, обусловленных замораживанием-оттаиванием, в ходе транспортировки или получения сыпучих материалов в ходе процедуры изготовления. Восстанавливающие сахара (которые содержат свободные альдегидные или кетонные группы), такие как глюкоза и лактоза, могут гликировать поверхностные остатки лизина и аргинина. Следовательно, они обычно не входят в число предпочтительных полиолов. Кроме того, сахара, которые образуют такие реакционноспособные молекулы, такие как сахароза, которая гидролизует до фруктозы и глюкозы в кислых условиях и, следовательно, вызывает гликирование, также не входят в число предпочтительных полиолов. PEG применим для стабилизации белков и в качестве криопротектора, и может применяться в этом отношении.

[229] Варианты осуществления составов, содержащих конструкцию на основе антитела, дополнительно предусматривают поверхностно-активные вещества. Молекулы белка могут быть подвержены адсорбции на поверхностях и денатурации и последующей

агрегации на границах раздела воздух-жидкость, твердое вещество-жидкость и жидкость-жидкость. Эти эффекты обычно находятся в обратной пропорциональной зависимости от концентрации белка. Как правило, эти вредные взаимодействия находятся в обратной пропорциональной зависимости от концентрации белка и, как правило, усугубляются при физическом перемешивании, например, возникающем при транспортировке и манипуляциях с продуктом. Для предотвращения, сведения к минимуму или уменьшения адсорбции на поверхности традиционно применяются поверхностно-активные вещества. Применимые поверхностно-активные вещества в настоящем изобретении в этом отношении включают полисорбат 20, полисорбат 80, другие сложные эфиры жирных кислот и сорбитанполиэтоксилатов и полоксамер 188. Поверхностно-активные вещества также обычно применяются для контроля конформационной стабильности белка. Применение поверхностно-активных веществ в этом отношении является специфичным для белка, поскольку любое указанное поверхностно-активное вещество, как правило, стабилизирует одни белки и дестабилизирует другие.

[230] Полисорбаты подвержены окислительной деградации и зачастую при поставке содержат достаточное количество пероксидов, чтобы вызвать окисление боковых цепей белковых остатков, особенно метионина. Следовательно, полисорбаты следует применять осторожно, и при их применении их следует использовать в наименьшей эффективной концентрации. В этом отношении полисорбаты служат примером общего правила, согласно которому вспомогательные вещества следует использовать в их наименьших эффективных концентрациях.

[231] Варианты осуществления составов, содержащих конструкцию на основе антитела, дополнительно предусматривают один или несколько антиоксидантов. В некоторой степени вредное окисление белков может быть предупреждено в фармацевтических составах путем поддержания надлежащих уровней кислорода и температуры окружающей среды и избегания воздействия света. Антиоксидантные вспомогательные вещества также могут применяться для предупреждения окислительной деградации белков. К числу применимых в данном отношении антиоксидантов относятся восстанавливающие средства, поглотители кислорода/свободных радикалов и хелатирующие средства. Антиоксиданты для применения в составах на основе терапевтического белка в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно являются водорастворимыми и сохраняют свою активность на протяжении всего срока годности продукта. В данном отношении EDTA является предпочтительным антиоксидантом в соответствии с настоящим изобретением. Антиоксиданты могут повреждать белки. Например, восстанавливающие средства, в частности, такие как глутатион, могут нарушать внутримолекулярные дисульфидные связи. Таким образом, антиоксиданты, среди прочего, выбраны для устранения или достаточного уменьшения возможности повреждения белков в составе.

[232] Составы могут включать ионы металлов, которые являются белковыми кофакторами и которые необходимы для образования белковых координационных

комплексов, таких как цинк, необходимый для образования определенных суспензий инсулина. Ионы металлов также могут ингибировать некоторые процессы, которые разрушают белки. Однако ионы металлов также катализируют физические и химические процессы, которые разрушают белки. Ионы магния (10-120 мМ) могут быть использованы для подавления изомеризации аспарагиновой кислоты в изоаспарагиновую кислоту. Ионы Ca^{+2} (вплоть до 100 мМ) могут повышать стабильность дезоксирибонуклеазы человека. Однако Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} могут дестабилизировать rhDNase. Аналогичным образом, Ca^{+2} и Sr^{+2} могут стабилизировать фактор VIII, при этом он может быть дестабилизирован за счет ионов Mg^{+2} , Mn^{+2} и Zn^{+2} , Cu^{+2} и Fe^{+2} , и его агрегация может быть увеличена за счет ионов Al^{+3} .

[233] Варианты осуществления составов могут дополнительно предусматривать один или несколько консервантов. Консерванты необходимы при разработке многодозовых составов для парентерального введения, которые предусматривают более одной процедуры отбора из того же контейнера. Их основная функция заключается в подавлении роста микроорганизмов и обеспечении стерильности продукта на протяжении всего срока годности или срока применения лекарственного продукта. Широко применяемые консерванты включают бензиловый спирт, фенол и м-крезол. Хотя консерванты давно применяются с низкомолекулярными препаратами для парентерального введения, разработка составов на основе белков, которые содержат консерванты, может быть сложной задачей. Консерванты практически всегда оказывают дестабилизирующий эффект (способствуют агрегации) в отношении белков, и это стало основным фактором, ограничивающим их использование в многодозовых составах на основе белков. На сегодняшний день большинство лекарственных средств на основе белка составлялись только для однократного применения. Однако, если имеется возможность получения многодозовых составов, они имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении удобства для пациентов и увеличении рыночной привлекательности. Хорошим примером является гормон роста человека (hGH), в случае с которым разработка составов с добавлением консервантов привела к появлению на рынке более удобных форм выпуска в виде многодозовых шприцев-ручек для инъекций. В настоящее время на рынке доступны по меньшей мере четыре таких устройства в виде шприцев-ручек, содержащих составы на основе hGH с добавлением консервантов. Norditropin (жидкость, Novo Nordisk), Nutropin AQ (жидкость, Genentech) и Genotropin (лиофилизированный--двухкамерный картридж, Pharmacia & Upjohn) содержат фенол, в то время как Somatropе (Eli Lilly) содержит м-крезол. При составлении и разработке лекарственных форм с добавлением консервантов необходимо учитывать несколько аспектов. Эффективная концентрация консерванта в лекарственном продукте должна быть оптимизирована. Для этого необходимо провести тестирование данного консерванта в лекарственной форме в диапазонах концентраций, которые обеспечивают противомикробную эффективность без нарушения стабильности белка.

[234] Как и предполагалось, разработка жидких составов, содержащих

консерванты, является более сложной задачей, чем разработка лиофилизированных составов. Высушенные посредством сублимации продукты можно лиофилизировать без консерванта и восстанавливать с помощью разбавителя, содержащего консервант, в момент применения. Это сокращает время, в течение которого консервант контактирует с белком, в значительной степени сводя к минимуму связанные с этим риски для стабильности. При применении жидких составов эффективность и стабильность консерванта должны поддерживаться в течение всего срока годности продукта (приблизительно составляющего от 18 до 24 месяцев). Важно отметить, что эффективность консерванта должна быть продемонстрирована в конечном составе, содержащем активное лекарственное средство и все вспомогательные компоненты.

[235] Описанные в данном документе конструкции на основе антител также можно составлять в виде иммунолипосом. "Липосома" представляет собой небольшую везикулу, состоящую из различных типов липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которая применима для доставки лекарственного средства млекопитающему. Компоненты липосомы обычно организованы в виде бислойной структуры, аналогичной организации липидов в биологических мембранах. Липосомы, содержащие конструкцию на основе антитела, получают посредством способов, известных из уровня техники, таких как описанные в Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); в патентах США №№ 4485045 и 4544545 и WO 97/38731. Липосомы с увеличенным временем циркуляции в кровотоке раскрыты в патенте США № 5013556. С помощью способа обращенно-фазового выпаривания можно получить особенно применимые липосомы, в липидном составе которых содержатся фосфатидилхолин, холестерин и PEG-дериватизированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы экстрадируют через фильтры с заданным размером пор с получением липосом требуемого диаметра. Fab'-фрагменты конструкции на основе антитела по настоящему изобретению можно конъюгировать с липосомами, как описано в Martin et al. J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982), посредством реакции дисульфидного обмена. Внутри липосомы необязательно содержится химиотерапевтическое средство. См. Gabizon et al. J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989).

[236] После того, как фармацевтическая композиция была составлена, ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества, кристалла или в виде обезвоженного или лиофилизированного порошка. Такие составы можно хранить либо в готовой к применению форме, либо в форме (например, лиофилизированной), которую восстанавливают перед введением.

[237] Биологическую активность фармацевтической композиции, указанной в данном документе, можно определять, например, с помощью анализов цитотоксичности, описанных в следующих примерах, в WO 99/54440 или в Schlereth et al. (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12). "Эффективность" или "эффективность in vivo", как используется в данном документе, относится к ответу на терапию фармацевтической композицией по настоящему изобретению с применением, например,

стандартизированных критериев ответа NCI. Успех или эффективность терапии *in vivo* с применением фармацевтической композиции по настоящему изобретению относится к эффективности композиции в отношении предполагаемой для нее задачи, т. е. способности композиции достигать требуемого эффекта, т. е. истощения количества патологических клеток, например, опухолевых клеток. Эффективность *in vivo* можно контролировать можно отслеживать посредством общепринятых стандартных способов для соответствующих нозологических форм, включая без ограничения подсчет количества лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, сортировку клеток с активированной флуоресценцией, аспирацию костного мозга. В дополнение можно использовать параметры клинической биохимии, специфические для конкретного заболевания, а также другие общепринятые стандартные способы. Кроме того, можно использовать компьютерную томографию, рентгеновское исследование, ядерную магнитно-резонансную томографию (например, для оценки ответа на основании критериев Национального института рака [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), позитронно-эмиссионное томографическое сканирование, подсчет количества лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, сортировку клеток с активированной флуоресценцией, аспирацию костного мозга, исследования биоптатов/гистологических срезов лимфатических узлов и различные параметры клинической биохимии, специфические для лимфомы (например, уровень лактатдегидрогеназы), а также другие общепринятые стандартные способы.

[238] Другой значительной проблемой в разработке лекарственных средств, таких как фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, является прогнозируемое модулирование фармакокинетических свойств. В связи с этим можно устанавливать фармакокинетический профиль лекарственного средства-кандидата, т. е. профиль фармакокинетических параметров, влияющих на способность конкретного лекарственного средства к лечению указанного состояния. Фармакокинетические параметры лекарственного средства, влияющие на способность лекарственного средства обеспечивать лечение определенной нозологической формы, включают без ограничения время полужизни, объем распределения, метаболизм при первом прохождении через печень и степень связывания с белками сыворотки крови. На эффективность указанного лекарственного средства может влиять любой из параметров, упомянутых выше. Предусмотренной характеристикой конструкций на основе антител по настоящему изобретению, обеспеченных специфической формой Fc, является, например, наличие у них различий в фармакокинетическом поведении. Нацеливающаяся конструкция на основе антитела с увеличенным временем полужизни в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно демонстрирует неожиданно увеличенное время

пребывания *in vivo* по сравнению с "каноническими" вариантами указанной конструкции на основе антитела, не характеризующимися HLE. "Время полужизни" означает время, когда 50% введенного лекарственного средства элиминируется посредством биологических процессов, например, метаболизма, экскреции и т. д. Под "метаболизмом при первом прохождении через печень" подразумевается подверженность лекарственного средства метаболизироваться после первого контакта с печенью, т. е. во время его первого прохождения через печень. "Объем распределения" означает степень удержания лекарственного средства в различных компартментах организма, таких как, например, внутриклеточное и внеклеточное пространство, ткани и органы и т. п., и распределение лекарственного средства в пределах этих компартментов. "Степень связывания с белками сыворотки крови" означает подверженность лекарственного средства к взаимодействию и связыванию с белками сыворотки крови, такими как альбумин, что приводит к уменьшению или потере биологической активности лекарственного средства.

[239] Фармакокинетические параметры также включают биодоступность, лаг-период (Tlag), Tmax, скорость абсорбции, начало действия и/или Cmax для заданного количества вводимого лекарственного средства. "Биодоступность" означает количество лекарственного средства в компартменте крови. "Лag-период" означает задержку по времени между введением лекарственного средства и его обнаружением и возможность его измерения в крови или плазме крови. "Tmax" представляет собой время, за которое достигается максимальная концентрация лекарственного средства в крови, а "Cmax" представляет собой максимальную концентрацию в крови, наблюдаемую для данного лекарственного средства. На время, за которое достигается концентрация лекарственного средства в крови или ткани, которая требуется для биологического действия, влияют все параметры. Фармакокинетические параметры конструкций на основе антител, проявляющих межвидовую специфичность, которые можно определить в доклиническом тестировании на животных с участием приматов, отличных от шимпанзе, как указано выше, также изложены, например, в публикации Schlereth et al. (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1-12).

[240] В предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция является стабильной в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно -20°C. Как очевидно из прилагающихся примеров, качество конструкции на основе антитела по настоящему изобретению по сравнению с качеством соответствующих существующему уровню техники конструкций на основе антител можно исследовать, используя различные системы. Считается, что такие тесты соответствуют "ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products Q5C и Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Biotech Biotechnological/Biological Products Q6B" и, таким образом, выбраны для обеспечения профиля, указывающего на стабильность, что обеспечивает уверенность в том, что изменения в идентичности, чистоте и эффективности продукта обнаружены. Является общепринятым, что термин чистота является относительным термином. Вследствие эффекта, оказываемого гликозилированием,

дезамидированием или другими видами гетерогенности, абсолютную чистоту биотехнологического/биологического продукта, как правило, следует оценивать с помощью более чем одного способа, а полученное значение чистоты зависит от способа. В рамках тестирования стабильности тесты на чистоту должны делать акцент на способах определения продуктов деградации.

[241] Для оценки качества фармацевтической композиции, содержащей конструкцию на основе антитела по настоящему изобретению, можно проводить анализ, например, анализ содержания растворимых агрегатов в растворе (HMWS, оцениваемые с помощью эксклюзионной хроматографии). Предпочтительно, чтобы показатель стабильности при выдерживании в течение по меньшей мере четырех недель при приблизительно -20°C характеризовался содержанием менее 1,5% HMWS, предпочтительно менее 1% HMWS.

[242] Описанные в данном документе составы применимы в качестве фармацевтических композиций в лечении, снижении интенсивности и/или предупреждении медицинского состояния, описанного в данном документе, у нуждающегося в этом пациента. Термин "лечение" относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. Лечение включает применение или введение состава в организм, выделенную ткань или клетку пациента, у которого имеются заболевание/нарушение, симптом заболевания/нарушения или предрасположенность к развитию заболевания/нарушения, с целью лечения, излечения, смягчения, облегчения, изменения, исправления, снижения интенсивности проявлений, улучшения в отношении заболевания, симптома заболевания или предрасположенности к заболеванию или оказания воздействия на них.

[243] Термин "снижение интенсивности проявлений", применяемый в данном документе, относится к улучшению болезненного состояния пациента, у которого имеется заболевание, как указано в данном документе ниже, путем введения конструкции на основе антитела нуждающемуся в этом субъекту. Такое улучшение может также рассматриваться как замедление или остановка прогрессирования заболевания, имеющегося у пациента. Применяемый в данном документе термин "предупреждение" означает предотвращение возникновения или повторного возникновения у пациента статуса наличия у него опухоли, или рака, или метастатического рака, как указано в данном документе ниже, путем введения конструкции на основе антитела нуждающемуся в этом субъекту.

[244] Термин "заболевание" относится к любому состоянию, для которого будет наблюдаться положительный результат лечения с помощью конструкции на основе антитела или фармацевтической композиции, описанных в данном документе. Оно включает хронические и острые нарушения или заболевания, включая те патологические состояния, которые являются причиной предрасположенности млекопитающего к рассматриваемому заболеванию.

[245] "Новообразование" представляет собой аномальный рост ткани, обычно, но

не всегда, образующий массу. Когда также образуется масса, ее обычно называют "опухолью". Новообразования или опухоли могут быть либо доброкачественными, потенциально злокачественными (предраковыми), либо злокачественными. Злокачественные новообразования обычно называют раком. Они обычно проникают в окружающую ткань и разрушают ее, и могут образовывать метастазы, т. е. они распространяются в другие части, ткани или органы тела. Следовательно, термин "метастатический рак" охватывает метастазы в другие ткани или органы, отличные от места происхождения опухоли. Виды лимфомы и лейкоза представляют собой лимфоидные новообразования. Для целей настоящего изобретения они также охватываются терминами "опухоль" или "рак".

[246] Термины "нуждающийся субъект" или "нуждающийся в лечении" включают тех, у кого уже имеется нарушение, а также тех, у кого нарушение должно быть предупреждено. Нуждающийся в этом субъект или "пациент" включает человека или других субъектов-млекопитающих, которые получают либо профилактическое, либо терапевтическое лечение.

[247] Помимо прочего, конструкцию на основе антитела по настоящему изобретению обычно будут разрабатывать для специфических путей и способов введения, для специфических дозировок и частот введения, для специфических средств лечения специфических заболеваний, с определенными диапазонами биодоступности и способности сохранения в организме. Материалы для композиции предпочтительно составляют при концентрациях, которые являются приемлемыми для определенного участка введения.

[248] Таким образом, составы и композиции могут быть разработаны в соответствии с настоящим изобретением для доставки посредством любого подходящего пути введения. Пути введения включают без ограничения:

местные пути (такие как накожный, ингаляционный, назальный, глазной, аурикулярный/ушной, вагинальный, мукозальный);

энтеральные пути (такие как пероральный, желудочно-кишечный, подъязычный, сублабиальный, буккальный, ректальный);

парентеральные пути (такие как внутривенный, внутриартериальный, внутрикостный, внутримышечный, внутримозговой, интрацеребровентрикулярный, эпидуральный, интратекальный, подкожный, внутрибрюшинный, экстраамниотический, внутрисуставной, внутрисердечный, внутрикожный, внутриочаговый, внутриматочный, интравезикальный, интравитреальный, трансдермальный, интраназальный, трансмукозальный, интрасиновиальный, интралюминальный).

[249] Фармацевтические композиции и конструкция на основе антитела особенно применимы для парентерального введения, например, подкожной или внутривенной доставки, например, путем инъекции, такой как болюсная инъекция, или путем инфузии, такой как непрерывная инфузия. Фармацевтические композиции можно вводить с применением устройства медицинского назначения. Примеры устройств медицинского

назначения для введения фармацевтических композиций описаны в патентах США №№ 4475196; 4439196; 4447224; 4447233; 4486194; 4487603; 4596556; 4790824; 4941880; 5064413; 5312335; 5312335; 5383851 и 5399163.

[250] Если фармацевтическая композиция была лиофилизирована, то лиофилизированный материал сначала восстанавливают в соответствующей жидкости перед введением. Лيوфилизированный материал можно восстанавливать, например, в бактериостатической воде для инъекций (BWFI), физиологическом солевом растворе, фосфатно-солевом буферном растворе (PSB) или в том же составе, в котором белок находился перед лиофилизацией.

[251] Композиции можно вводить субъекту в подходящей дозе, которую можно определить, например, с помощью исследований с повышением дозы путем введения возрастающих доз описанной в данном документе конструкции на основе антитела по настоящему изобретению, демонстрирующей межвидовую специфичность, отличным от шимпанзе приматам, например, макакам. Как указано выше, описанную в данном документе конструкцию на основе антитела по настоящему изобретению, демонстрирующую межвидовую специфичность, преимущественно можно использовать в идентичной форме в доклинических исследованиях на отличных от шимпанзе приматах и в качестве лекарственного средства на людях. Режим введения дозы будет определяться лечащим врачом и клиническими факторами. Как хорошо известно в области медицины, дозировки в случае каждого пациента зависят от множества факторов, в том числе от размеров тела, площади поверхности тела, возраста пациента, конкретного соединения, подлежащего введению, пола, времени и пути введения, общего состояния здоровья и других лекарственных средств, вводимых параллельно.

[252] Термины "эффективная доза" или "эффективная дозировка" определяются как количество, достаточное для достижения или по меньшей мере частичного достижения требуемого эффекта. Термин "терапевтически эффективная доза" определяется как количество, достаточное для излечения или по меньшей мере частичного прерывания заболевания и его осложнений у пациента, который уже страдает заболеванием. Количества или дозы, эффективные для этого применения, будут зависеть от состояния, подлежащего лечению (показания), доставляемой конструкции на основе антитела, терапевтического контекста и целей, тяжести заболевания, предшествующей терапии, истории болезни пациента и его ответа на терапевтическое средство, пути введения, размера (веса тела, площади поверхности тела или размера органа) и/или состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента и общего состояния собственной иммунной системы пациента. Надлежащую дозу можно корректировать в соответствии с решением лечащего врача таким образом, чтобы ее можно было вводить пациенту однократно или посредством серии введений и с целью получения оптимального терапевтического эффекта. Типичная дозировка может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мкг/кг до приблизительно 30 мг/кг или больше в зависимости от вышеупомянутых факторов. В конкретных вариантах осуществления дозировка может

находиться в диапазоне от 1,0 мкг/кг вплоть до приблизительно 20 мг/кг, необязательно от 10 мкг/кг вплоть до приблизительно 10 мг/кг или от 100 мкг/кг вплоть до приблизительно 5 мг/кг. Терапевтически эффективное количество конструкции на основе антитела предпочтительно приводит к снижению тяжести симптомов заболевания, повышению частоты или длительности бессимптомных периодов или предупреждению нарушений или недееспособности вследствие поражения заболеванием. Для лечения заболеваний, коррелирующих с экспрессией MUC17, как описано в данном документе выше, терапевтически эффективное количество конструкции на основе антитела по настоящему изобретению, в данном случае конструкции на основе антитела к MUC17/CD3, предпочтительно подавляет рост клетки или рост опухоли на по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80% или по меньшей мере приблизительно 90% относительно пациентов, не подвергавшихся лечению. Способность соединения подавлять рост опухоли можно оценить в животной модели, прогностической в отношении эффективности.

[253] Фармацевтическую композицию можно вводить в виде единственного терапевтического средства или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами, такими как противораковые терапевтические средства, в случае необходимости, например, с другими белковыми и небелковыми лекарственными средствами. Эти лекарственные средства можно вводить одновременно с композицией, содержащей определенную в данном документе конструкцию на основе антитела, или отдельно, до или после введения указанной конструкции на основе антитела в определенные временные интервалы и в определенных дозах.

[254] Термин "эффективная и нетоксичная доза", применяемый в данном документе, относится к переносимой дозе конструкции на основе антитела, достаточно высокой для того, чтобы вызвать истощение патологических клеток, устранение опухоли, уменьшение размеров опухоли или стабилизацию заболевания без или по сути без значительных токсических эффектов. Такие эффективные и нетоксичные дозы можно определить, например, с помощью исследований с повышением дозы, описанных в данной области техники, и они должны быть ниже дозы, индуцирующей серьезные нежелательные побочные явления (дозолимитирующая токсичность, DLT). Термин "токсичность", применяемый в данном документе, относится к токсическим эффектам лекарственного средства, которые проявляются в виде нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений. Эти побочные явления могут относиться к отсутствию переносимости лекарственного средства в целом и/или отсутствию местной переносимости после введения. Токсичность также может включать тератогенные или карциногенные эффекты, вызываемые лекарственным средством.

[255] Термин "безопасность", "безопасность *in vivo*" или "переносимость", применяемый в данном документе, определяет введение лекарственного средства без

индуцирования серьезных нежелательных явлений непосредственно после введения (местная переносимость) и в течение более длительного периода применения лекарственного средства. "Безопасность", "безопасность *in vivo*" или "переносимость" можно оценивать, например, через равные промежутки времени в ходе периода лечения и последующего наблюдения. Измерения включают клиническую оценку, например, проявления во внутренних органах, и скрининг в отношении отклонений лабораторных показателей от нормы. Можно проводить клиническую оценку и записывать/кодировать отклонения от нормальных результатов в соответствии со стандартами NCI-CTC и/или MedDRA. Проявления во внутренних органах могут включать такие критерии, как аллергия/иммунология, кровь/костный мозг, сердечная аритмия, коагуляция и т. п., приведенные, например, в общих терминологических критериях для нежелательных явлений v3.0 (CTCAE). Лабораторные параметры, которые можно тестировать, включают, например, гематологические показатели, клиническую биохимию, профиль коагуляции и анализ мочи, а также исследование других жидкостей организма, таких как сыворотка крови, плазма крови, лимфатическая или спинномозговая жидкость, ликвор и т. п. Таким образом, безопасность можно оценить, например, посредством физикального осмотра, методик визуализации (т. е. ультразвукового исследования, рентгеновского исследования, СТ-сканирования, магнитно-резонансной томографии (MRI), других измерений с помощью технических устройств (т. е. электрокардиограммы), показателей жизнедеятельности, путем измерения лабораторных параметров и записи нежелательных явлений. Например, нежелательные явления у отличных от шимпанзе приматов в вариантах применения и способах по настоящему изобретению можно исследовать с помощью гистопатологических и/или гистохимических способов.

[256] Вышеуказанные термины также перечислены, например, в Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting on July 16, 1997.

[257] Наконец, в настоящем изобретении предусмотрен диагностический набор, содержащий антитело по настоящему изобретению или полученное в соответствии со способом по настоящему изобретению.

[258] В контексте настоящего изобретения термин "набор" означает два или более компонентов, один из которых соответствует конструкции на основе антитела по настоящему изобретению, упакованных вместе в контейнере, реципиенте или иным образом. Следовательно набор может быть описан как совокупность продуктов и/или инструментов, достаточных для достижения определенной цели, которые могут продаваться как единое целое.

[259] Набор может содержать одну или несколько емкостей (таких как флаконы, ампулы, контейнеры, шприцы, бутылки, пакеты) любых подходящих формы, размера и материала (предпочтительно, например, из водонепроницаемого пластика или стекла), содержащего конструкцию на основе антитела или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению в дозировке, подходящей для введения (см. выше). Набор может

дополнительно содержать инструкции по применению (например, в виде информационного листка или инструкции-брошюры), средства для введения конструкции на основе антитела по настоящему изобретению, такие как шприц, насос, инфузионная система и т. п., средства для восстановления конструкции на основе антитела по настоящему изобретению и/или средства для разбавления конструкции на основе антитела по настоящему изобретению.

[260] В настоящем изобретении также предусмотрены наборы с устройством для введения однократной дозы. Набор по настоящему изобретению также может содержать первый контейнер, содержащий высушенную/лиофилизированную конструкцию на основе антитела, и второй контейнер, содержащий водный состав. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены наборы, содержащие однокамерные и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, шприцы с жидким или лиофилизированным содержимым).

[261] Используемые в данном документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "реагент" включает один или несколько таких различных реагентов, а ссылка на "способ" включает ссылку на эквивалентные стадии и способы, известные специалистам в данной области техники, которые можно модифицировать или использовать вместо способов, описанных в данном документе.

[262] Если не указано иное, то термин "по меньшей мере", предшествующий серии элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в серии. Специалистам в данной области техники будут понятны или они будут способны определить посредством проведения только обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются настоящим изобретением.

[263] Термин "и/или", применяемый в любом месте в данном документе, включает значения "и", "или" и "все элементы или любая другая их комбинация, объединенные указанным термином".

[264] Применяемый в данном документе термин "приблизительно" или "примерно" означает в пределах $\pm 20\%$, предпочтительно в пределах $\pm 15\%$, более предпочтительно в пределах $\pm 10\%$ и наиболее предпочтительно в пределах $\pm 5\%$ от заданной величины или диапазона. Он также включает конкретное значение, например, "приблизительно 50" включает значение "50".

[265] На протяжении всего настоящего описания и формулы изобретения, если контекст не требует иного, слово "содержать" и его вариации, такие как "содержит" и "содержащий", будут подразумевать включение заявленного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но без исключения любого другого целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий. Термин "содержащий", при использовании в данном документе, можно заменить терминами "включающий" или

"предусматривающий", или иногда, при использовании в данном документе, термином "имеющий".

[266] Применяемый в данном документе "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в элементе пункта формулы изобретения. Применяемый в данном документе термин "состоящий по сути из" не исключает материалы или стадии, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики, предусматриваемые пунктом формулы изобретения.

[267] В каждом случае любой из терминов "содержащий", "состоящий по сути из" и "состоящий из" можно заменить любым из оставшихся двух терминов

[268] В приведенном выше описании и приведенных ниже примерах представлены иллюстративные схемы, но настоящее изобретение не ограничивается конкретными методологиями, методиками, протоколами, материалами, реагентами, веществами и т. д., описанными в данном документе, и, как таковое, может варьироваться. Используемая в данном документе терминология служит только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не подразумевает ограничения объема настоящего изобретения, который определяется исключительно формулой изобретения. Аспекты настоящего изобретения представлены в независимых пунктах формулы изобретения. Некоторые необязательные признаки настоящего изобретения представлены в зависимых пунктах формулы изобретения.

[269] Все публикации и патенты, упоминаемые по всему тексту настоящего описания (включая все патенты, заявки на патенты, научные публикации, технические характеристики и инструкции от производителя и т. п.) выше или ниже, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте. Все изложенное в данном документе не следует воспринимать как признание того, что данное изобретение не имеет права противопоставлять такое описание на основании более раннего изобретения. В тех случаях, когда включенный посредством ссылки материал противоречит или не согласуется с данным описанием, это описание имеет приоритет относительно любого такого материала.

[270] Лучшее понимание настоящего изобретения и его преимуществ обеспечат следующие примеры, приведенные исключительно в иллюстративных целях. Примеры не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения.

Последовательности:

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
1	Аминокислотная последовательность MUC17 человека, запись в UniProt	MPRPGTMALCLLTLSLLPPQAAAEQDLSVNRA VWDGGGCISQGDVLNRQCQQLSQHVRTGSAANT ATGTTSTNVVEPRMYLSCSTNPEMTSIESSVTSDTP GVSSSTRMTPTESRTTSESTSDSTTLFPSSTEDTSSPT

	Q685J3)	TPEGTDVPMSTPSEESISSTMAFVSTAPLPSFEAYTS LTYKVDMSTPLTTSTQASSSPTTPESTTIPKSTNSEG STPLTSMMPASTMKVASSEAITLLTTPVEISTPVTISA QASSSPTTAEGPSLSNSAPSGGSTPLTRMPLSVMLV VSSEASTLSTTPAATNIPVITSTEASSSPTTAEGTSIP TSTYTEGSTPLTSTPASTMPVATSEMSTLSITPVDTS TLVTTSTEPSSLPTTAEATSMILTSTLSEGSTPLTNM PVSTILVASSEASTTSTIPVDSKTFVTTASEASSSPTT AEDTSIATSTPSEGSTPLTSMMPVSTTPVASSEASNLS TTPVDSKTQVTTSTEASSSPPTAEVNSMPTSTPSEG STPLTSMVSTMPVASSEASTLSTTPVDTSTPVTTS SEASSSSTTPEGTSIPTSTPSEGSTPLTNMPVSTRLV VSSEASTTSTTPADSNTFVTTSSSEASSSSTTAEGTS MPTSTYSERGTTITSMVSTTLVASSEASTLSTTPV DSNTPVTTSTEATSSSSTTAEGTSMPTSTYTEGSTPL TSMMPVNTTLVASSEASTLSTTPVDTSTPVTTSSTEAS SSPTTADGASMPTSTPSEGSTPLTSMMPVSKTLLTSS EASTLSTTPLDTSTHITTSTEASCSPTTTEGTSMPIST PSEGSPLLTSIPVSITPVTSPPEASTLSTTPVDSNSPVT TSTEVSSSPTPAEGTSMPTSTYSEGRTPLTSMMPVST TLVATSAISTLSTTPVDTSTPVTNSTEARSSPTTSEG TSMPTSTPGEGSTPLTSMMPDSTTPVVSSEARTLSAT PVDSTSTPVTTSSTEATSSPTTAEGTSIPTSTPSEGTTPL TSTPVSHTLVANSEASTLSTTPVDSNTPLTTSTEAS SPPPTAEGTSMPTSTPSEGSTPLTRMPVSTTMVASS ETSTLSTTPADTSTPVTTYSQASSSSTTADGTSMPT STYSEGSTPLTSVPVSTRLVVSSEASTLSTTPVDTSI PVTTSSTEASSSPTTAEGTSIPTSPPEGTTPLASMPV STTLVVSSEANTLSTTPVDSKTQVATSTEASSPPPT AEVTSMPSTSTPGERSTPLTSMMPVRHTPVASSEASTL STSPVDTSTPVTTSATSSSPTTAEGTSLPTSTTSEG STLLTSIPVSTTLVTSPEASTLLTTPVDTKGPVVTSN EVSSSPTPAEGTSMPTSTYSEGRTPLTSMMPVNTTLVA SSAISILSTTPVDNSTPVTTSSTEACSSPTTSEGTSMP NSNPSEGTTPLTSIPVSTTPVVSSEASTLSATPVDTS
--	---------	---

	TPGTTSAEATSSPTTAEGISIPTSTPSEGKTPLKSIPV SNTPVANSEASTLSTTPVDSNSPVVTSTAVSSSPTP AEGTSIAISTPSEGSTALTSIPVSTTTVASSEINSLST TPAVTSTPVTTYSQASSSPTTADGTSMQTSTYSEGS TPLTSLPVSTMLVVSSEANTLSTTPIDSKTQVTA EASSSTTAEGSSMTISTPSEGSPLLTSSIPVSTTPVASP EASTLSTTPVDSNSPVITSTEVSSTPAEGTSMPTS TYTEGRTPLTSITVRTTPVASSAISTLSTTPVDNSTP VTTSTEARSSPTTSEGTSMPNSTPSEGTTPLTSIPVS TTPVLSSEASTLSATPIDTSTPVTTSTEATSSPTTAE GTSIPTSTLSEGMTPLTSTPVSHTLVANSEASTLSTT PVDSNSPVVTSTAVSSSPTPAEGTSIATSTPSEGSTA LTSIPVSTTTVASSETNTLSTTPAVTSTPVTTYAQVS SSPTTADGSSMPTSTPREGRPPLTSIPVSTTTVASSEI NTLSTTLADTRTPVTTYSQASSSPTTADGTSMPTPA YSEGSTPLTSMPLSTTLVVSSEASTLSTTPVDTSTP ATTSTEGSSSPTTAGGTSIQTSTPSERTTLAGMPVS TTLVVSSEGNLSTTPVDSKTQVTNSTEASSSATAE GSSMTISAPSEGSPLLTSLPLSTTPVASPEASTLSTTP VDSNSPVITSTEVSSSIPTEGTSMQTSTYSDRRTPL TSMPVSTTVVASSAISTLSTTPVDTSTPVTNSTEAR SSPTTSEGTSMPSTPSEGSTPFTSMPVSTMPVVT EASTLSATPVDTSTPVTTSTEATSSPTTAEGTSIPTS TLSEGTTPLTSIPVSHTLVANSEVSTLSTTPVDSNTP FTTSTEASSPPPTAEGTSMPTSTSSEGNLPLTRMPV STTMVASFETSTLSTTPADTSTPVTTYSQAGSSPTT ADDTSMPSTSTYSEGSTPLTSVPVSTMPVVSSEAST HSTTPVDTSTPVTTSTEASSSPTTAEGTSIPTSPPSEG TTPLASMPVSTTPVVSSEAGTLSTTPVDTSTPMTT TEASSSPTTAEDIVVPISTASEGSTLLTSIPVSTTPVA SPEASTLSTTPVDSNSPVVTSTEISSATS AEGTSMPT TSTYSEGSTPLRSMPVSTKPLASSEASTLSTTPVDT SIPVTTSTETSSSPTTAKDTSMPISTPSEVSTSLTSIL VSTMPVASSEASTLSTTPVDTRLVTTSTGTSSSPT TAEGSSMPTSTPGERSTPLTNILVSTLLANSEASTL
--	--

	STTPVDTSTPVTTSAEASSSPTTAEGTSMRISTPSDG STPLTSILVSTLPVASSEASTVSTTAVDTSIPVTTSTE ASSSPTTA EVTSMPTSTPSETSTPLTSMPVNHTPVA SSEAGTLSTTPVDTSTPVTTSTKASSSPTTAEGIVVP ISTASEGSTLLTSIPVSTTPVASSEASTLSTTPVDTSI PVTTSTEGSSSPTTAEGTSMPISTPSEVSTPLTSILVS TVPVAGSEASTLSTTPVDTRTPVTTSAEASSSPTTA EGTSMPISTPGERRTPLTSMSVSTMPVASSEASTLS RTPADTSTPVTTSTEASSSPTTAEGTGIPISTPSEGST PLTSIPVSTTPVAIPEASTLSTTPVDSNSPVVTSTEVS SSPTPAEGTSMPISTYSEGSTPLTGVPVSTTPVTSSA ISTLSTTPVDTSTPVTTSTEAHSSPTTSEGTSMPST PSEGSTPLTYMPVSTMLVVSSDSTLSATPVDTSTP VTTSTEATSSTTAEGTSIPTSTPSEGMTPLTSVPVSN TPVASSEASILSTTPVDSNTPLTTSTEASSSPPTAEG TSMPTSTPSEGSTPLTSMPVSTTTVASSETSTLSTTP ADTSTPVTTYSQASSSPPIADGTSMPTSTYSEGSTP LTNMSFSTTPVVSSEASTLSTTPVDTSTPVTTSTEA SLSPTTAEGTSIPTSSPSEGTTPLASMPVSTTPVVSS EVNTLSTTPVDSNTLVTTSTEASSSPTIAEGTSLPTS TTSEGSTPLSIMPLSTTPVASSEASTLSTTPVDTSTP VTTSSPTNSSPTTA EVTSMPTSTAGEGSTPLTNMPV STTPVASSEASTLSTTPVDSNTFVTSSSQASSSPATL QVTTMRMSTPSEGSSSLTMLLSSTYVTSSEASTPS TPSVDRSTPVTTSTQSNSTPTPPEVITLPMSTPSEVS TPLTIMPVSTTSVTISEAGTASTLPVDTSTPVITSTQ VSSSPVTPEGTTMPIWTPSEGSTPLTMPVSTTRVT SSEGSTLSTPSVVTSTPVTTSTEAISSSATLDSTTMS VSMPMEISTLGTTILVSTTPVTRFPESSTPSIPSVYTS MSMTTASEGSSSPTTLEGTTTTPMSTTSERSTLLTT VLISPISVMSPSEASTLSTPPGDTSTPLLTSTKAGSFS IPA EVTTIRISITSERSTPLTTLLVSTTLPTSFPGASIA STPPLDTSTTFTPSTDTASTPTIPVATTISVSVITEGS TPGTTIFIPSTPVTSSTADVFPATTGAVSTPVITSTEL NTPSTSSSSTTTSFSTTKEFTTPAMTTAAPLTYVTM
--	--

		STAPSTPRTTSRGCTTSASTLSATSTPHTSTSVTTRP VTPSSESSRPSTITSH TIPPTFPPAHSSTPPTTSASSTT VNPEAVTTMTTRTKPSTRTTSFPTVTTTAVPTNTTI KSNPTSTPTVPRTTTCFGDGCQNTASRCKNGGTW DGLKCQCPNLYYGELCEEVSSIDIGPPETISAQME LTVTVTSVKFTEELKNHSSQEFQEFKQTFTEQMNI VYSGIPEYVGVNITKLRLGSVVVEHDVLLRTKYTP EYKTVLDNATEVVKEKITKVTTQQIMINDICSDMM CFNTTGTQVQNITVTQYDPEEDCRKMAKEYGDYF VVEYRDQKPYCISPCEPGFSVSKNCNLGKCQMSLS GPQCLCVTTETHWYSGETCNQGTQKSLVYGLVGA GVVLMILVALLMLVFRSKREVKRQKYRLSQLY KWQEEDSGPAPGTFQNIQFDICQDDDSIHLESIYSN FQPSLRHIDPETKIRIQRPQVMTTSF
2	CDR1 тяжелой цепи антитела 4C11 (искусственная)	GNFLN
3	CDR2 тяжелой цепи антитела 4C11 (искусственная)	RITPYSGETFYNQKFKD
4	CDR3 тяжелой цепи антитела 4C11 (искусственная)	GVTTEVSHYYAMDY
5	Последовательность полноразмерной HC антитела к huMUC17 4C11, IHC	MGWSWIFLFLSVTAGVFSEVQLQQSGPELVKPG DSVKISCKASGYSFTGNFLNWVMQSHGKSLEWIG RITPYSGETFYNQKFKDKATLTVDISSIAHMELRS LTSEDSAVYYCARGVTTEVSHYYAMDYWGQGTA VTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVK GYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLS SSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRG PTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLS PIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQ THREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVN NKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTK KQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKN

		TEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSV VHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
6	CDR1 легкой цепи антитела 4C11 (искусственная)	HASQNINLWLH
7	CDR2 легкой цепи антитела 4C11 (искусственная)	KASNLHT
8	CDR3 легкой цепи антитела 4C11 (искусственная)	QQGQSYPLT
9	Последовательность полноразмерной LC антитела к huMUC17 4C11, IHC	MRVLAELLGLLFCFLGVRCDIQMNQSPSSLSASL GDTITITCHASQNINLWLHWYQQKPGNIPKLLIFKA SNLHTGVPLRFSGSGSGTGFTLTISLQPEDATYFC QQGQSYPLTFGGGKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQ LTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSRQNG VLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSPIVKSFNREK
10	Линкер G4S	GGGGS
11	Линкер (G4S)2	GGGSGGGGS
12	Линкер (G4S)3	GGGSGGGSGGGGS
13	Линкер (G4S)5	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
14	Линкер (G4S)6	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
15	Линкер (G4S)7	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GS
16	Линкер (G4S)8	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG GS
17	Пептидный линкер	PGGGGS
18	Пептидный линкер	PGGDGS
19	Пептидный линкер	SGGGGS
20	Пептидный линкер	GGGG
21	Связывающий CD3ε scFv (искусственная)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK GRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRH

		GNFGNSYVSWWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVL
22	Fc-мономер-1+c/-g	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	Fc-мономер-2 +c/- g/delGK	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP
24	Fc-мономер-3-c/+g	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	Fc-мономер-4- c/+g/delGK	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP
26	Fc-мономер-5-c/-g	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT

		KPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
27	Fc-мономер-6-c/- g/delGK	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP
28	Fc-мономер-7+c/+g	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
29	Fc-мономер- 8+c/+g/delGK	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYNSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP
30	scFc-1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV

		KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
31.	CDR1 VH MU 92- G6 CC x I2C0-scFc	SYGMH
32.	CDR2 VH MU 92- G6 CC x I2C0-scFc	VISFEGSNKYYASSVKG
33.	CDR3 VH MU 92- G6 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
34.	CDR1 VL MU 92- G6 CC x I2C0-scFc	RASQSVNRYLA
35.	CDR2 VL MU 92- G6 CC x I2C0-scFc	GASNRAT
36.	CDR3 VL MU 92- G6 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFA
37.	VH MU 92-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISFEGSNKYYASSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSS
38.	VL MU 92-G6 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYFCHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
39.	scFv MU 92-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISFEGSNKYYASSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
40.	Биспецифическая молекула MU 92-	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISFEGSNKYYASSVKGRFTISRD

	G6 CC x I2C0-scFc	NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
41.	Биспецифическая молекула с HLE MU 92-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISFEGSNKYIYASSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC

		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
42.	CDR1 VH MU 92- C12 CC x I2C0-scFc	SFGMH
43.	CDR2 VH MU 92- C12 CC x I2C0-scFc	VIWFSGSNKYAAEAVKG
44.	CDR3 VH MU 92- C12 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
45.	CDR1 VL MU 92- C12 CC x I2C0-scFc	RANQAINRYLA
46.	CDR2 VL MU 92- C12 CC x I2C0-scFc	GASSRAT
47.	CDR3 VL MU 92- C12 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
48.	VH MU 92-C12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFSGSNKYAAEAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
49.	VL MU 92-C12 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRANQAINRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
50.	scFv MU 92-C12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFSGSNKYAAEAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRANQAINRYLAWYQKPGQAPRLI IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
51.	Биспецифическая молекула MU 92- C12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFSGSNKYAAEAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT

		LSLSPGERATLSCRANQAINRYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFSGGGTKLTVL
52.	Биспецифическая молекула с HLE MU 92-C12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFSGSNKYAAEAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRANQAINRYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFSGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD

		IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
53.	CDR1 VH MU 32- G6 CC x I2C0-scFc	NHAMH
54.	CDR2 VH MU 32- G6 CC x I2C0-scFc	GIWSEGSNKYYAESVKG
55.	CDR3 VH MU 32- G6 CC x I2C0-scFc	ATYTTGWSYFDY
56.	CDR1 VL MU 32- G6 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
57.	CDR2 VL MU 32- G6 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
58.	CDR3 VL MU 32- G6 CC x I2C0-scFc	QAYDASTWV
59.	VH MU 32-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLLTVSS
60.	VL MU 32-G6 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KSGQSPVLVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVL
61.	scFv MU 32-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKSGQSPV LVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVL
62.	Биспецифическая молекула MU 32- G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKSGQSPV LVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE

		ADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVLSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
63.	Биспецифическая молекула с HLE MU 32-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHAMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKSGQSPV LVIYQDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVLSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQK

		SLSLSPGK
64.	CDR1 VH MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	NFGMH
65.	CDR2 VH MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYTYASSVKG
66.	CDR3 VH MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
67.	CDR1 VL MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
68.	CDR2 VL MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
69.	CDR3 VL MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	QAWDASTAWV
70.	VH MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYTYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
71.	VL MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVL
72.	scFv MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYTYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVL
73.	Биспецифическая молекула MU 9-C2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYTYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL

		VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGKLTVL
74.	Биспецифическая молекула с HLE MU 9-C2 CC х I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK

75.	CDR1 VH MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
76.	CDR2 VH MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	DIEHSGSTKYNPSLKS
77.	CDR3 VH MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
78.	CDR1 VL MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
79.	CDR2 VL MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	HDNKRPS
80.	CDR3 VL MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	QAYGSSSAV
81.	VH MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIEHSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSS
82.	VL MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	SYELTQSPSASVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLVIYHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAYGSSSAVFGCGTKLTVL
83.	scFv MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIEHSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSSSYELTQSPSA SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAYGSSSAVFGCGTKLTVL
84.	Биспецифическая молекула MU 8-H9 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIEHSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSSSYELTQSPSA SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAYGSSSAVFGCGTKLTVLSSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK

		GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
85.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-H9 CC х I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIEHSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQSPSA SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAYGSSSAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
86.	CDR1 VH MU 8-H8	GYYS

	CC x I2C0-scFc	
87.	CDR2 VH MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	DIDASGSTKYNPSLKS
88.	CDR3 VH MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
89.	CDR1 VL MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
90.	CDR2 VL MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
91.	CDR3 VL MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	QAWGSSTAV
92.	VH MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSS
93.	VL MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL
94.	scFv MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPPSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL
95.	Биспецифическая молекула MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPPSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN

		TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
96.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-H8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLII YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
97.	CDR1 VH MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	SFGMH

98.	CDR2 VH MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	VIWFDASNKYYAESVKG
99.	CDR3 VH MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
100.	CDR1 VL MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	RASQAVNRYLA
101.	CDR2 VL MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	GASSRAT
102.	CDR3 VL MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	QQYGSSIFT
103.	VH MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
104.	VL MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQAVNRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSIFTFGCGTKVEIK
105.	scFv MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQAVNRYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSIFTFGCGTKVEIK
106.	Биспецифическая молекула MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQAVNRYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW

		GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
107.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-H5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQAVNRYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
108.	CDR1 VH MU 8- F11 CC x I2C0-scFc	SHYWS
109.	CDR2 VH MU 8-	RIDVSGSANYPALKS

	F11 CC x I2C0-scFc	
110.	CDR3 VH MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	APYSSGWGYFDY
111.	CDR1 VL MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
112.	CDR2 VL MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	HDNKRPS
113.	CDR3 VL MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	QAWDITTAV
114.	VH MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSHYWSWIR QSAGKCLEWIGRIDVSGSANYNPALKSRATMSADTSK NQFSLRLSSVTAADTAVYYCARAPYSSGWGYFDYW GQGTLVTVSS
115.	VL MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ QPGQSPVLVIYHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYFCQAWDITTAVFGCGTKLTVL
116.	scFv MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSHYWSWIR QSAGKCLEWIGRIDVSGSANYNPALKSRATMSADTSK NQFSLRLSSVTAADTAVYYCARAPYSSGWGYFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPPSVSV SPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQQPGQSPVLVIYH DNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYFC QAWDITTAVFGCGTKLTVL
117.	Биспецифическая молекула MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSHYWSWIR QSAGKCLEWIGRIDVSGSANYNPALKSRATMSADTSK NQFSLRLSSVTAADTAVYYCARAPYSSGWGYFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPPSVSV SPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQQPGQSPVLVIYH DNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYFC QAWDITTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP

		GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
118.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-F11 CC x I2C0-scFc	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSHYWSWIR QSAGKCLEWIGRIDVSGSANYNPALKSRATMSADTSK NQFSLRLSSVTAADTAVYYCARAPYSSGWGYFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSVSV SPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQQPGQSPVLVIYH DNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYFC QAWDITTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
119.	CDR1 VH MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
120.	CDR2 VH MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	DIDASGSTKYNPSLKS
121.	CDR3 VH MU 8-F9	KKYSTVWSYFDY

	CC x I2C0-scFc	
122.	CDR1 VL MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
123.	CDR2 VL MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
124.	CDR3 VL MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	QAWGSSAAV
125.	VH MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSS
126.	VL MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	SYELTQPSSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
127.	scFv MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
128.	Биспецифическая молекула MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE

		DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
129.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
130.	CDR1 VH MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	NHGMH
131.	CDR2 VH MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	GIWSDASNKYYADAVKG
132.	CDR3 VH MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	ATYTTGWSYFDY

133.	CDR1 VL MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	SGDKLGD KYAS
134.	CDR2 VL MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	QDNKRPS
135.	CDR3 VL MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	QAYDASTWV
136.	VH MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLACAASGFTFSNHGMH WVRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYADAVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGW SYFDYWGQGTLVTVSS
137.	VL MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	SYELTQPASVSVSPGQTASITCSGDKLGD KYASWYQQ KSGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVL
138.	scFv MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLACAASGFTFSNHGMH WVRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYADAVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGW SYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELT QPASVSVSPGQTASITCSGDKLGD KYASWYQQKSGQ SPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVL
139.	Биспецифическая молекула MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLACAASGFTFSNHGMH WVRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYADAVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGW SYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELT QPASVSVSPGQTASITCSGDKLGD KYASWYQQKSGQ SPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVLSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPK GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

140.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-E3 CC X I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLACAASGFTFSNHGMH WVRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYADAVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGW SYFDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELT QPASVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKSGQ SPVLVIYQDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAYDASTWVFGCGTQLTVLSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKP GQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQ YGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
141.	CDR1 VH MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	GYYS
142.	CDR2 VH MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	DIDASGSTKYNPSLKS
143.	CDR3 VH MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
144.	CDR1 VL MU 8-D7	SGDKLGEKYAS

	CC x I2C0-scFc	
145.	CDR2 VL MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
146.	CDR3 VL MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	QAWGSSAAV
147.	VH MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WRQGTLVTVSS
148.	VL MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	SYELTQPSSVSVPQGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQ KPGQSPVLIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
149.	scFv MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WRQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQKPGQSPVLIY QDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLS
150.	Биспецифическая молекула MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WRQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQKPGQSPVLIY QDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGGTKLTVL
151.	Биспецифическая	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS

	молекула с HLE MU 8-D7 CC x I2C0-scFc	WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WRQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQKPGQSPVLIY QDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
152.	CDR1 VH MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
153.	CDR2 VH MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	DIDQSGSTKYNPSLKS
154.	CDR3 VH MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
155.	CDR1 VL MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS

156.	CDR2 VL MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
157.	CDR3 VL MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	QAWGSSAAV
158.	VH MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WRQGTLLTVSS
159.	VL MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	SYELTQPSSSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
160.	scFv MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WRQGTLLTVSSGGGGSGGGGSSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
161.	Биспецифическая молекула MU 8-C7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WRQGTLLTVSSGGGGSGGGGSSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
162.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-C7 CC x	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY

	I2C0-scFc	WRQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLII YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
163.	CDR1 VH MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
164.	CDR2 VH MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	DIDQSGSTKYNPSLKS
165.	CDR3 VH MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
166.	CDR1 VL MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
167.	CDR2 VL MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS

168.	CDR3 VL MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	QAWGSSAAV
169.	VH MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSS
170.	VL MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
171.	scFv MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPPSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
172.	Биспецифическая молекула MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPPSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
173.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-B8 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPPSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLI

		YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
174.	CDR1 VH MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
175.	CDR2 VH MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	DIDASGSTKYNPSLKS
176.	CDR3 VH MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDN
177.	CDR1 VL MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
178.	CDR2 VL MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
179.	CDR3 VL MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	QAWGSSTAV

180.	VH MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDN WGQGTLLTVSS
181.	VL MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	SYELTQPSSVSVPQGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL
182.	scFv MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDN WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL
183.	Биспецифическая молекула MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDN WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
184.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-B7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDN WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG

		GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFEGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
185.	CDR1 VH MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
186.	CDR2 VH MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	DIDQSGSTKYNPSLKS
187.	CDR3 VH MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
188.	CDR1 VL MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKEYAS
189.	CDR2 VL MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
190.	CDR3 VL MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	QAWGSSTAV
191.	VH MU 8-A7 CC x	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS

	I2C0-scFc	WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSS
192.	VL MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	SYELTQPSSVSPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL
193.	scFv MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL
194.	Биспецифическая молекула MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
195.	Биспецифическая молекула с HLE MU 8-A7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK

		GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
196.	CDR1 VH MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	SYGMH
197.	CDR2 VH MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	VIWYSGSNKYYATSVKG
198.	CDR3 VH MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
199.	CDR1 VL MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
200.	CDR2 VL MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
201.	CDR3 VL MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
202.	VH MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWYSGSNKYYATSVKGRFTISR

		DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGLTVTVSS
203.	VL MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
204.	scFv MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVA VIWYSGSNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
205.	Биспецифическая молекула MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVA VIWYSGSNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
206.	Биспецифическая молекула с HLE MU 7-G6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVA VIWYSGSNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY

		LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207.	CDR1 VH MU 6- B12 CC x I2C0-scFc	SYGMH
208.	CDR2 VH MU 6- B12 CC x I2C0-scFc	VIWFDASNKYAESVKG
209.	CDR3 VH MU 6- B12 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
210.	CDR1 VL MU 6- B12 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
211.	CDR2 VL MU 6- B12 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
212.	CDR3 VL MU 6- B12 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
213.	VH MU 6-B12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTTLTVSS

214.	VL MU 6-B12 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
215.	scFv MU 6-B12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
216.	Биспецифическая молекула MU 6-B12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
217.	Биспецифическая молекула с HLE MU 6-B12 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP

		GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
218.	CDR1 VH MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	SYGMH
219.	CDR2 VH MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	VIWFQGSNKYYADAVKG
220.	CDR3 VH MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
221.	CDR1 VL MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
222.	CDR2 VL MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
223.	CDR3 VL MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
224.	VH MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFQGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
225.	VL MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR

		LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
226.	scFv MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFQGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
227.	Биспецифическая молекула MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFQGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
228.	Биспецифическая молекула с HLE MU 5-H4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFQGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE

		YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
229.	CDR1 VH MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	SGGYNWA
230.	CDR2 VH MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	YIYYSGSTYYNPSLKS
231.	CDR3 VH MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	EKYSSRWTFDDY
232.	CDR1 VL MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDNYAS
233.	CDR2 VL MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	HDNKRPS
234.	CDR3 VL MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	QAFQSSTVV
235.	VH MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGGYNWA WIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKYSSRWTFDDY WGQGTLVTVSS
236.	VL MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDNYASWYQQ KPGQSPVLVIYHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAFQSSTVVFGCGTKLTVL
237.	scFv MU 5-H1 CC x	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGGYNWA

	I2C0-scFc	WIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKYSSRWTFDDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSV SVSPGQTASITCSGDKLGDNYASWYQQKPGQSPVLVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAFQSSTVVFGCGTKLTVL
238.	Биспецифическая молекула MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGGYNWA WIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKYSSRWTFDDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSV SVSPGQTASITCSGDKLGDNYASWYQQKPGQSPVLVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAFQSSTVVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
239.	Биспецифическая молекула с HLE MU 5-H1 CC x I2C0-scFc	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSISSGGYNWA WIRQHPGKCLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKYSSRWTFDDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPPSV SVSPGQTASITCSGDKLGDNYASWYQQKPGQSPVLVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAFQSSTVVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

		VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
240.	CDR1 VH MU 4- H11 CC x I2C0-scFc	NFGMH
241.	CDR2 VH MU 4- H11 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYIAEAVKG
242.	CDR3 VH MU 4- H11 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
243.	CDR1 VL MU 4- H11 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
244.	CDR2 VL MU 4- H11 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
245.	CDR3 VL MU 4- H11 CC x I2C0-scFc	QAYEASTAWV
246.	VH MU 4-H11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYIAEAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
247.	VL MU 4-H11 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAYEASTAWVFGCGTKLTVL
248.	scFv MU 4-H11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYIAEAVKGRFTISR

		DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYEASTAWVFGCGTKLTVL
249.	Биспецифическая молекула MU 4- H11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAAEA VKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYEASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
250.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-H11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAAEA VKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYEASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY

		GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
251.	CDR1 VH MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	NFGMH
252.	CDR2 VH MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYAESVKG
253.	CDR3 VH MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
254.	CDR1 VL MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
255.	CDR2 VL MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
256.	CDR3 VL MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	QAW EASTAWV
257.	VH MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
258.	VL MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAW EASTAWVFGCGTKLTVL
259.	scFv MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY

		FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWFASTAWVFGCGTKLTVL
260.	Биспецифическая молекула MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWFASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
261.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWFASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

		EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
262.	CDR1 VH MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	NFGMH
263.	CDR2 VH MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYADAVKG
264.	CDR3 VH MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
265.	CDR1 VL MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
266.	CDR2 VL MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
267.	CDR3 VL MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	QAWDASTAWV
268.	VH MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSS
269.	VL MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVL
270.	scFv MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP

		PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVL
271.	Биспецифическая молекула MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
272.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-G4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWDASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV

		KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
273.	CDR1 VH MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	NFGMH
274.	CDR2 VH MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYYASSVKG
275.	CDR3 VH MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
276.	CDR1 VL MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
277.	CDR2 VL MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
278.	CDR3 VL MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	QAYSASTAWV
279.	VH MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
280.	VL MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAYSASTAWVFGCGTKLTVL
281.	scFv MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV

		LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYSASTAWVFGCGTKLTVL
282.	Биспецифическая молекула MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYIYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
283.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYIYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAYSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL

		YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
284.	CDR1 VH MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
285.	CDR2 VH MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	DIDYSGSTKYNPSLKS
286.	CDR3 VH MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
287.	CDR1 VL MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	SGDKLGEKYAS
288.	CDR2 VL MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
289.	CDR3 VL MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	QAWGSSAAV
290.	VH MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSS
291.	VL MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	SYELTQPSSVSVPQGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQ KPGQSPVLIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
292.	scFv MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQKPGQSPVLIY QDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY

		YCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
293.	Биспецифическая молекула MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQKPGQSPVLIY QDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
294.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-E7 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVSPGQTASITCSGDKLGEKYASWYQQKPGQSPVLIY QDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADY YCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

		GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
295.	CDR1 VH MU 4- C11 CC x I2C0-scFc	SYGMH
296.	CDR2 VH MU 4- C11 CC x I2C0-scFc	VISYDASNKYYASAVKG
297.	CDR3 VH MU 4- C11 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
298.	CDR1 VL MU 4- C11 CC x I2C0-scFc	RASQSVNRYLA
299.	CDR2 VL MU 4- C11 CC x I2C0-scFc	GASNRAT
300.	CDR3 VL MU 4- C11 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFA
301.	VH MU 4-C11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTVSS
302.	VL MU 4-C11 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY RLEPEDFAVYFCHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
303.	scFv MU 4-C11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQKPGQAPRLI YGASNRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY RLEPEDFAVYFCHHYGSSIFAFGCGTKVEIK

304.	Биспецифическая молекула MU 4-C11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY FCHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
305.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-C11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY FCHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP

		CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
306.	CDR1 VH MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	SYGMH
307.	CDR2 VH MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	VIWFDASNKYAESVKG
308.	CDR3 VH MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
309.	CDR1 VL MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	RASQSVNRYLA
310.	CDR2 VL MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	GASNRAT
311.	CDR3 VL MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFA
312.	VH MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTVSS
313.	VL MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYFCHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
314.	scFv MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLI IYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY FCHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
315.	Биспецифическая молекула MU 4-C4	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR

	CC x I2C0-scFc	DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY FCHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
316.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-C4 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY FCHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC

		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
317.	CDR1 VH MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	SYGMH
318.	CDR2 VH MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	VISYEGSNKYAESA VKG
319.	CDR3 VH MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
320.	CDR1 VL MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	RASQSVNRYLA
321.	CDR2 VL MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	GASNRAT
322.	CDR3 VL MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFA
323.	VH MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYAESA VKGRFTISR D NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSS
324.	VL MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYFCHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
325.	MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYAESA VKGRFTISR D NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
326.	Биспецифическая молекула MU 4-C3 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYAESA VKGRFTISR D NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLS

		LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFSGGGTKLTVL
327.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-C3 CC х I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYAESVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFSGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD

		IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
328.	CDR1 VH MU 4- B10 CC x I2C0-scFc	NFGMH
329.	CDR2 VH MU 4- B10 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYTYASSVKG
330.	CDR3 VH MU 4- B10 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
331.	CDR1 VL MU 4- B10 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
332.	CDR2 VL MU 4- B10 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
333.	CDR3 VL MU 4- B10 CC x I2C0-scFc	QAWSASTAWV
334.	VH MU 4-B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYTYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
335.	VL MU 4-B10 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
336.	scFv MU 4-B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYTYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
337.	Биспецифическая молекула MU 4- B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYTYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE

		ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
338.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYAYASSVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQK

		SLSLSPGK
339.	CDR1 VH MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	SYGMH
340.	CDR2 VH MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	VISYDASNKYYASSVKG
341.	CDR3 VH MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
342.	CDR1 VL MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	RASQSVNRYLA
343.	CDR2 VL MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	GASNRAT
344.	CDR3 VL MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFA
345.	VH MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSS
346.	VL MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYFCHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
347.	scFv MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIK
348.	Биспецифическая молекула MU 4-B6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL

		VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
349.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-B6 CC х I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVISYDASNKYYASSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL LSPGERATLSCRASQSVNRYLAWYQQKPGQAPRLIY GASNRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYF CHHYGSSIFAFCGCTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
350.	CDR1 VH MU 4-B1	NFGMH

	CC x I2C0-scFc	
351.	CDR2 VH MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYAESVKG
352.	CDR3 VH MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
353.	CDR1 VL MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
354.	CDR2 VL MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
355.	CDR3 VL MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	QAWSASTAWV
356.	VH MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
357.	VL MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
358.	scFv MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
359.	Биспецифическая молекула MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD

		DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
360.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-B1 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYAESVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
361.	CDR1 VH MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	NFGMH

362.	CDR2 VH MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYADAVKG
363.	CDR3 VH MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
364.	CDR1 VL MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
365.	CDR2 VL MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
366.	CDR3 VL MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	QAWSASTAWV
367.	VH MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSS
368.	VL MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
369.	scFv MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
370.	Биспецифическая молекула MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY

		WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
371.	Биспецифическая молекула с HLE MU 4-A8 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYADAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
372.	CDR1 VH MU 3- C10 CC x I2C0-scFc	SYGMH
373.	CDR2 VH MU 3-	VIWYSGSNKYYATSVKG

	C10 CC x I2C0-scFc	
374.	CDR3 VH MU 3- C10 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
375.	CDR1 VL MU 3- C10 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
376.	CDR2 VL MU 3- C10 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
377.	CDR3 VL MU 3- C10 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
378.	VH MU 3-C10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYSGSNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
379.	VL MU 3-C10 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
380.	scFv MU 3-C10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYSGSNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
381.	Биспецифическая молекула MU 3- C10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYSGSNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP

		GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
382.	Биспецифическая молекула с HLE MU 3-C10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWYSGSNKYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRAITGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSITFTGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
383.	CDR1 VH MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	SYGMH
384.	CDR2 VH MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	VIWFDASNKYAESVKG
385.	CDR3 VH MU 2-F7	GGYTYGFDY

	CC x I2C0-scFc	
386.	CDR1 VL MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
387.	CDR2 VL MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
388.	CDR3 VL MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
389.	VH MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
390.	VL MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
391.	scFv MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
392.	Биспецифическая молекула MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVPQPEDEAE

		YYCVLWYSNRWVFSGGGTKLTVL
393.	Биспецифическая молекула с HLE MU 2-F7 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRAITGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSITFTGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFSGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
394.	CDR1 VH MU 02- E7 CC x I2C0-scFc	SYGMH
395.	CDR2 VH MU 02- E7 CC x I2C0-scFc	VIWYTGSNKYAHSVKG
396.	CDR3 VH MU 02- E7 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
397.	CDR1 VL MU 02-	RASQSINRYLA

	E7 CC x I2C0-scFc	
398.	CDR2 VL MU 02-E7 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
399.	CDR3 VL MU 02-E7 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
400.	VH MU 02-E7 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWYTGSNKYYAHSVKGRFAISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTVSS
401.	VL MU 02-E7 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
402.	scFv MU 02-E7 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWYTGSNKYYAHSVKGRFAISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
403.	Биспецифическая молекула MU 02-E7 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWYTGSNKYYAHSVKGRFAISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
404.	Биспецифическая	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW

	молекула с HLE MU 02-E7 CC x I2C0-scFc	VRQAPGKCLEWVAVIWTGSNKYYAHSVKGRFAISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
405.	CDR1 VH MU 2- D11 CC x I2C0-scFc	NHGMH
406.	CDR2 VH MU 2- D11 CC x I2C0-scFc	GIWSDASNKYAAEAVKG
407.	CDR3 VH MU 2- D11 CC x I2C0-scFc	ATYTTGWSYFDY
408.	CDR1 VL MU 2- D11 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
409.	CDR2 VL MU 2-	HDRKRPS

	D11 CC x I2C0-scFc	
410.	CDR3 VL MU 2-D11 CC x I2C0-scFc	QAYDRSTAWV
411.	VH MU 2-D11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYAEAVKGRFTISR DTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSYF DYWGQGTLVTVSS
412.	VL MU 2-D11 CC x I2C0-scFc	SYELTQSPSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAYDRSTAWVFGCGTKLTVL
413.	scFv MU 2-D11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYAEAVKGRFTISR DTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQSP SVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPVL VIYHDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA DYYCQAYDRSTAWVFGCGTKLTVL
414.	Биспецифическая молекула MU 2-D11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYAEAVKGRFTISR DTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQSP SVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPVL VIYHDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA DYYCQAYDRSTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
415.	Биспецифическая молекула с HLE MU 2-D11 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSNASNKYYAEAVKGRFTISR DTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQSP

		SVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPVL VIYHDRKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA DYCYQAYDRSTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQTVVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
416.	CDR1 VH MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	NHGMH
417.	CDR2 VH MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	GIWSEGSNKYYADAVKG
418.	CDR3 VH MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	ATYTTGWSYFDY
419.	CDR1 VL MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
420.	CDR2 VL MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	QDAKRPS
421.	CDR3 VL MU 2-C2	QAFHQSTWV

	CC x I2C0-scFc	
422.	VH MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
423.	VL MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KSGQSPVLVIYQDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAMDEADYYCQAFHQSTWVFGCGTQLTVL
424.	scFv MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKSGQSPV LVIYQDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAFHQSTWVFGCGTQLTVL
425.	Биспецифическая молекула MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKSGQSPV LVIYQDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAFHQSTWVFGCGTQLTVLSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
426.	Биспецифическая молекула с HLE MU 2-C2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNHGMHW VRQAPGKCLEWVAGIWSEGSNKYYADAVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYTTGWSY FDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKSGQSPV LVIYQDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE

		ADYYCQAFHQSTWVFGCGTQLTVLSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
427.	CDR1 VH MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	SFGMH
428.	CDR2 VH MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	VIWFDASNKYAESVKG
429.	CDR3 VH MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
430.	CDR1 VL MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	RASQAINRYLA
431.	CDR2 VL MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	GASSRAT
432.	CDR3 VL MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	QHYGSSIFT

433.	VH MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
434.	MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQAINRYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQHYGSSIFTFGCGTKVEIK
435.	scFv VL MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSVSPGERATLSCRASQAINRYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQHYGSSIFTFGCGTKVEIK
436.	Биспецифическая молекула MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSVSPGERATLSCRASQAINRYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
437.	Биспецифическая молекула с HLE MU 2-A3 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSVSPGERATLSCRASQAINRYLAWYQQKPGQAPRL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG

		LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
438.	CDR1 VH MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	SYGMH
439.	CDR2 VH MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	VIWYDASNKYYATSVKG
440.	CDR3 VH MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
441.	CDR1 VL MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
442.	CDR2 VL MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
443.	CDR3 VL MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
444.	VH MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWYDASNKYYATSVKGRFTISR

		DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGLVTVSS
445.	VL MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
446.	scFv MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVA VIWYDASN KYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
447.	Биспецифическая молекула MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVA VIWYDASN KYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
448.	Биспецифическая молекула с HLE MU 1-H2 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVA VIWYDASN KYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY

		LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
449.	CDR1 VH MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	SYGMH
450.	CDR2 VH MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	VIWFHGSNKYYAESVKG
451.	CDR3 VH MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	GAYTYGFDY
452.	CDR1 VL MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
453.	CDR2 VL MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
454.	CDR3 VL MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
455.	VH MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFHGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLVTSS

456.	VL MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
457.	scFv MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFHGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
458.	Биспецифическая молекула MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFHGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
459.	Биспецифическая молекула с HLE MU 1-E9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFHGSNKYYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGAYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP

		GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
460.	CDR1 VH MU 1- B10 CC x I2C0-scFc	NFGMH
461.	CDR2 VH MU 1- B10 CC x I2C0-scFc	VIWFDASKTYIAEAVKG
462.	CDR3 VH MU 1- B10 CC x I2C0-scFc	ATYSTGWSYFDY
463.	CDR1 VL MU 1- B10 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYTS
464.	CDR2 VL MU 1- B10 CC x I2C0-scFc	HDAKRPS
465.	CDR3 VL MU 1- B10 CC x I2C0-scFc	QAWSASTAWV
466.	VH MU 1-B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAVIWFDASKTYIAEAVKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLVTVSS
467.	VL MU 1-B10 CC x I2C0-scFc	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQ KPGQSPVLVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG

		TQAMDEADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
468.	scFv MU 1-B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYIAEA VKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVL
469.	Биспецифическая молекула MU 1- B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYIAEA VKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
470.	Биспецифическая молекула с HLE MU 1-B10 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASKTYIAEA VKGRFTISR DTSMNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARATYSTGWSY FDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQP PSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYTSWYQQKPGQSPV LVIYHDAKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQAWSASTAWVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV

		QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
471.	CDR1 VH MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
472.	CDR2 VH MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	DIDYSGSTKYNPSLKS
473.	CDR3 VH MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
474.	CDR1 VL MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAN
475.	CDR2 VL MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	HDNKRPS
476.	CDR3 VL MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	QAYGISSAV
477.	VH MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSS
478.	VL MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	SYELTQPASASVSPGQTASITCSGDKLGDKYANWYQ QKPGQSPILVIYHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAYGISSAVFGCGTKLTVL

479.	scFv MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPASA SVSPGQTASITCSGDKLGDKYANWYQQKPGQSPILVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAYGISSAVFGCGTKLTVL
480.	Биспецифическая молекула MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPASA SVSPGQTASITCSGDKLGDKYANWYQQKPGQSPILVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAYGISSAVFGCGTKLTVLSSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
481.	Биспецифическая молекула с HLE MU 1-B6 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDYSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPASA SVSPGQTASITCSGDKLGDKYANWYQQKPGQSPILVI YHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAYGISSAVFGCGTKLTVLSSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCP

		PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTY RCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
482.	CDR1 VH MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	GYYSWS
483.	CDR2 VH MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	DIDQSGSTKYNPSLKS
484.	CDR3 VH MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	KKYSTVWSYFDY
485.	CDR1 VL MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	SGDKLGDKYAS
486.	CDR2 VL MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	QDRKRPS
487.	CDR3 VL MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	QAWGSSAAV
488.	VH MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLVTVSS
489.	VL MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	SYELTQPSSVSVPQGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQ KPGQSPVLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAMDEADYYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
490.	scFv MU 1-A6 CC x	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS

	I2C0-scFc	WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVL
491.	Биспецифическая молекула MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
492.	Биспецифическая молекула с HLE MU 1-A6 CC x I2C0-scFc	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDQSGSTKYNPSLKSRTISLDT SKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPSSV SVPPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVI YQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWGSSAAVFGCGTKLTVLSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSL TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAP RGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

		VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQY GSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
493.	CDR1 VH MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	SFGMH
494.	CDR2 VH MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	VIWYTGSNKYYASSVKG
495.	CDR3 VH MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
496.	CDR1 VL MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
497.	CDR2 VL MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
498.	CDR3 VL MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
499.	VH MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYTGSNKYYASSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
500.	VL MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
501.	scFv MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYTGSNKYYASSVKGRFTISR

		DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
502.	Биспецифическая молекула MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYTGSNKYYASSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
503.	Биспецифическая молекула с HLE MU 0-F9 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYTGSNKYYASSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC

		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
504.	CDR1 VH MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	SYGMH
505.	CDR2 VH MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	VIWFDASNKYAESVKG
506.	CDR3 VH MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
507.	CDR1 VL MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
508.	CDR2 VL MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
509.	CDR3 VL MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
510.	VH MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
511.	VL MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASNRAATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
512.	scFv MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT

		LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
513.	Биспецифическая молекула MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
514.	Биспецифическая молекула с HLE MU 0-F6 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWFDASNKYAESVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD

		IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCP CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
515.	CDR1 VH MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	SYGMH
516.	CDR2 VH MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	VIWYDASNKYYATSVKG
517.	CDR3 VH MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	GGYTYGFDY
518.	CDR1 VL MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	RASQSINRYLA
519.	CDR2 VL MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	TASNRAT
520.	CDR3 VL MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	HHYGSSIFT
521.	VH MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYDASNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSS
522.	VL MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQ KPGQAPRLLIYTASNRAATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
523.	scFv MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYDASNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRAATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY

		YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIK
524.	Биспецифическая молекула MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYDASNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
525.	Биспецифическая молекула с HLE MU 0-E5 CC x I2C0-scFc	QVQLVESGGGVVKPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKCLEWVAWIWYDASNKYYATSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCARGGYTYGFDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRASQSINRYLAWYQQKPGQAPRLLI YTASNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCHHYGSSIFTFGCGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG

		GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
526.	Эпитоп E2 MUC17	EVVSSIDIGPPETISAQMELTVTVTSVKFTEELKNHSSQ EFQEFKQTFTEQMNIVYSGIPEYVGVNITKLRLGSVVV EHDVLLRTKYTPEYKTVLDNATEVVKEKITKVTTQQI MINDICSDMMCF
527.	Эпитоп E2 MUC17 (укороченный N- конец)	SAQMELTVTVTSVKFTEELKNHSSQEFQEFKQTFTEQ MNIVYSGIPEYVGVNITKLRLGSVVVEHDVLLRTKYT PEYKTVLDNATEVVKEKITKVTTQQIMINDICS
528.	Эпитоп 5A MUC17 (содержит часть E2)	RTTTCFGDGCQNTASRCKNGGTWDGLKCQCPNLYY GELCEEVSSIDIGPPETISAQMELTVTVTSVKFTEELK NHSSQEFQEFKQTFTEQMNIVYSGIPEYVGVNITKLRL G
529.	Эпитоп 5B MUC17 (содержит часть E2)	SVVVEHDVLLRTKYTPEYKTVLDNATEVVKEKITKV TTQQIMINDICSDMMCFNTTGTQVQNITVTQYDPEED CRKMAKEYGDYFVVEYRDQKPYCISPCEPGFSVSKN CNLGKCQMSLSGPQCLCVTTETHWYSGETCNQGTQK S
530.	Усеч. 2 эпитоп E2 MUC17	EVVSSIDIGPPETISAQMELTVTVTSVKFTEELKNHSSQ EFQEFKQTFTEQMNIVYSGIPEYVGVNITKLRLGSVVV EHDVLLRTKYTPEYKTVLDNATEVVKEKITKVTTQQI MINDICSDMMCFNTTGTQVQNITVTQYDPEEDCRKM AKEYGDYFVVEYRDQKPYCISPCEPGFSVSKNCNLGK CQMSLSGPQCLCVTTETHWYSGETCNQGTQKSL
531.	Усеч. 3 эпитоп E2 MUC17	ISAQMELTVTVTSVKFTEELKNHSSQEFQEFKQTFTEQ MNIVYSGIPEYVGVNITKLRLGSVVVEHDVLLRTKYT PEYKTVLDNATEVVKEKITKVTTQQIMINDICSDMMC FNTTGTQVQNITVTQYDPEEDCRKMAKEYGDYFVVE YRDQKPYCISPCEPGFSVSKNCNLGKCQMSLSGPQCL CVTTETHWYSGETCNQGTQKSL

532.	Усеч. 4 эпитоп E2 MUC17	DMMCFNTTGTQVQNITVTQYDPEEDCRKMAKEYGD YFVVEYRDQKPYCISPCEPGFSVSKNCNLGKCQMSLS GPQCLCVTTETHWYSGETCNQGTQKSL
533.	Усеч. 5 эпитоп E2 MUC17	SPCEPGFSVSKNCNLGKCQMSLSGPQCLCVTTETHWY SGETCNQGTQKSL

ПРИМЕРЫ

Получение реагента для ИНС на основе антитела к MUC17 человека - Иммунизация и получение гибридомы

[271] Получали гибридомы, которые обеспечивают селективное идентифицирование MUC17 человека в ходе иммуногистохимического анализа. Продуцируемые таким образом антитела распознают мембранную форму, но не секретрируемую форму MUC17. С этой целью мышей В6 иммунизировали ДНК с помощью генной пушки вектором (pTT5:VK1O2O12::huMUC17(4131-4493)::E3k или целыми клетками СНО (или клетками 293), временно экспрессирующими huMUC17. Продуцируемые антитела подвергали скринингу на альтернативных клетках, временно экспрессирующих huMUC17. Поверхностное и внутриклеточное окрашивание с помощью FACS или CellInsight выполняли, как описано ниже.

[272] Слитые гибридомы высевали с моноклональной плотностью и проводили первичный скрининг на клетках 293, временно экспрессирующих huMUC17 (поверхностное окрашивание и анализы с фиксацией и пермеабиллизацией). Положительные "попадания" идентифицировали посредством анализа с аламаровым синим (изготавливали дочерние планшеты и добавляли аламаровый синий для идентификации лунок с живыми клетками путем считывания при OD650). Анализ с аламаровым синим проводили дважды с промежутком в 5 дней, чтобы также проверить небольшие медленно растущие колонии, в случае которых не осуществлялся перенос клеток на дочерние планшеты. Обратный скрининг секретрируемой формы huMUC17 при помощи анализа ELISA. Положительные "попадания" повторно группировали, повторно подтверждали в ходе анализов и тестировали на связывание с мембранной формой MUC17 яванского макака с применением окрашивания для FACS.

[273] Проводили обычное окрашивание FACS для окрашивания клеток антителами, которые можно использовать для определения того, экспрессируют ли клетки на своей поверхности huMUC17 или MUC17 яванского макака и распознает ли антитело специфический белок, экспрессируемый на клеточной поверхности. Таким образом идентифицировали 33 гибридомы, которые обеспечивали окрашивание huMUC17 на поверхности клетки, и идентифицировали существенное количество гибридом, которые могли окрашивать фиксированные пермеабиллизированные клетки, предположительно внутриклеточную часть huMUC17. Все "попадания", предусматривающие поверхностное окрашивание, могли также характеризоваться окрашиванием фиксированных эпитопов. Для всех этих случаев "попадания" осуществляли перенос клеток в крупномасштабные

культуры без субклонирования.

[274] Все последовательности антител определяли путем секвенирования антител, обладающих хорошей специфичностью в отношении huMUC17 в ИНС. Полученные из гибридомы антитела, имеющие более высокую степень неспецифического окрашивания эндогенных тканей в ИНС, были исключены при отборе.

[275] Антитело согласно настоящему изобретению обладает исключительной селективностью в отношении huMUC17 в ИНС и преимущественно имеет хорошую специфичность для выявления указанного белка в опухолевых тканях, тогда как другие антитела менее пригодны для применения в ИНС.

Гистологический анализ - получение срезов, окрашивание и проверка

[276] Для каждой ткани человека и яванского макака, для которой также была собрана прилегающая фиксированная формалином, залитая парафином ткань, из парафиновых блоков отрезали срез размером 4 микрона с применением микротомы Leica. Срез на короткое время помещали на теплую водяную баню, а затем помещали на предметное стекло для микроскопии. Предметные стекла окрашивали гематоксилином и эозином с применением прибора для автоматического окрашивания Sakura Tissue-Tek Prisma и реагентов от Leica Biosystems (Hematoxylin 560, Alcoholic Eosin Y 515, Define и Blue Buffer 8) в соответствии с протоколом, подробно описанным в таблице 5. Покровные стекла механическим способом накладывали на окрашенные предметные стекла с помощью прибора для автоматического накладывания покровного стекла Sakura в соответствии с процедурой, рекомендованной производителем. Каждое предметное стекло под световым микроскопом исследовал сертифицированный ветеринарный патолог. Любая ткань, которая не выглядела гистологически нормальной, исключалась из дальнейшей обработки.

Результаты ИНС с применением антитела по настоящему изобретению показаны на фигуре 1А-С, демонстрируя, что MUC17 в высокой степени экспрессируется при раке желудка. Результаты иммуногистохимического анализа демонстрируют многоочаговое диффузное окрашивание MUC17 (окрашивание коричневого цвета) на срезах ткани, пораженной метастатическим раком желудка (фиг. 1А и фиг. 1В), тогда как экспрессия MUC17 в нормальных энтероцитах ограничена апикальной мембраной (фиг. 1С).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Антитело, которое связывается с MUC17 человека, приведенным под SEQ ID NO: 1, где указанное антитело связывает белок MUC17, ассоциированный с клеточной поверхностью.

2. Антитело по п. 1, где указанное антитело содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий участок CDR3, приведенный под SEQ ID NO: 4.

3. Антитело по п. 1 или п. 2, где указанное антитело дополнительно содержит участки CDR1 и CDR2 тяжелой цепи, приведенные под SEQ ID NO: 2 и 3, и/или участки CDR1, CDR2 и/или CDR3 легкой цепи, приведенные под SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

4. Антитело по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит участок VH и/или участок VL, приведенные под SEQ ID NO: 5 и/или 9.

5. Антитело по любому из предыдущих пунктов, где антитело представляет собой моноклональное антитело.

6. Антитело по любому из предыдущих пунктов, где антитело специфически связывается с MUC17 человека и яванского макака при применении *in vitro* в иммуногистохимических анализах, с клетками, экспрессирующими MUC17, в анализах сортировки клеток с активированной флуоресценцией и с фиксированными и пермеабелизованными клетками, экспрессирующими MUC17, где необязательно антитело не связывается с секретируемой формой huMUC17.

7. Антитело по любому из предыдущих пунктов, которое представляет собой антитело IgG, IgD, IgE, IgM или IgA, предпочтительно антитело IgG, такое как антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

8. Полинуклеотид, кодирующий антитело по любому из предыдущих пунктов.

9. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 8.

10. Клетка-хозяин, трансформированная или трансфицированная полинуклеотидом по п. 8 или вектором по п. 9.

11. Способ получения антитела по любому из пп. 1-7, при этом указанный способ включает стадии культивирования клетки-хозяина по п. 10 в условиях, обеспечивающих экспрессию указанного антитела, и выделения полученного антитела из культуры.

12. Гибридома, продуцирующая антитело по любому из предыдущих пунктов.

13. Композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-7 или антитело, полученное согласно способу по п. 11.

14. Система выявления, содержащая антитело по любому из пп. 1-7, или антитело, полученное согласно способу по п. 11, или композицию по п. 13.

15. Применение антитела по любому из пп. 1-7, или антитела, полученного согласно способу по п. 11, или системы выявления по п. 14 в способе диагностики.

16. Антитело по любому из пп. 1-7 или антитело, полученное согласно способу по п. 11, композиция по п. 13 или система выявления по п. 14 для применения в способе выявления неопластического роста.

17. Антитело или система выявления для применения по п. 16 в способе выявления

неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17 в образце от пациента с подозрением, что пациент страдает от рака, и необязательно в образце для отрицательного контроля, и дополнительно необязательно в образце для положительного контроля.

18. Антитело или система выявления для применения по любому из п. 16 и п. 17 в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17 в образце от пациента с подозрением, что пациент страдает от рака, и в образце для отрицательного контроля, дополнительно включающем сравнение величин экспрессии MUC17 между образцами, где необязательно величины экспрессии в отрицательном контроле и/или положительном контроле могут быть получены из сохраненных данных в по меньшей мере одном образце для отрицательного контроля и/или в по меньшей мере одном образце для положительного контроля, полученных в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17, где дополнительно необязательно величины экспрессии в образце для отрицательного контроля и/или образце для положительного контроля могут быть получены из сохраненных данных, содержащих усредненные величины экспрессии более чем одного образца для отрицательного контроля и/или более чем одного образца для положительного контроля, полученные в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17.

19. Антитело или система выявления для применения по любому из п. 17 и п. 18 в способе выявления неопластического роста, включающем определение величины экспрессии MUC17 в образце, где образец представляет собой либо образец твердой ткани, либо образец жидкой ткани.

20. Способ выявления и/или количественного определения экспрессии MUC17 в образце, включающий стадии:

применения антитела, определенного или полученного по любому из предыдущих пунктов, или применения системы выявления по п. 14 для определения величины экспрессии MUC17 в образце, и

сравнения величины экспрессии MUC17, определенной на стадии (а), с
предварительно определенным значением величины экспрессии MUC17,
величиной экспрессии MUC17, определенной в контрольном образце, или
величиной экспрессии MUC17, определенной в образце, полученном из того же источника или от того же субъекта в предыдущий момент времени.

21. Способ диагностирования неопластического заболевания, ассоциированного с величиной экспрессии MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17, включающий стадии:

применения антитела или композиции, определенных или полученных по любому из предыдущих пунктов, или применения системы выявления по п. 14 для определения величины экспрессии MUC17 в образце, и

сравнения величины экспрессии MUC17, определенной на стадии (а), с

предварительно определенным пороговым значением величины экспрессии MUC17, указывающим на отсутствие такого заболевания, или

величиной экспрессии MUC17, определенной в образце для отрицательного контроля, свидетельствующей об отсутствии такого неопластического заболевания,

где более высокая величина экспрессии MUC17, определенная на стадии (а), по сравнению с предварительно определенным пороговым значением (i) или величиной экспрессии MUC17, определенной в образце для отрицательного контроля (ii), указывает на наличие заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17.

22. Способ осуществления мониторинга прогрессирования заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или с повышенной величиной экспрессии MUC17, или осуществления мониторинга ответа на лечение заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или с повышенной величиной экспрессии MUC17, включающий стадии:

применения антитела, определенного в любом из предыдущих пунктов, или применения системы выявления по п. 14 для определения величины экспрессии MUC17 в первый момент времени в образце, полученном от субъекта, у которого диагностировано такое заболевание;

применения антитела, определенного в любом из предыдущих пунктов, или применения системы выявления по п. 14 для определения величины экспрессии MUC17 во второй момент времени или после лечения в образце, полученном от субъекта, и

сравнения величины экспрессии MUC17, определенной на стадии (а), с величиной экспрессии MUC17, определенной на стадии (b);

где более высокая величина экспрессии MUC17, определенная на стадии (а), по сравнению с величиной экспрессии MUC17, определенной на стадии (b), указывает на то, что заболевание прогрессирует, и/или где более низкая величина экспрессии MUC17, определенная на стадии (а), по сравнению с величиной экспрессии MUC17, определенной на стадии (b), указывает на то, что указанное заболевание входит в стадию ремиссии или что указанное заболевание отвечает на лечение.

23. Применение или продукт для применения по любому из пп. 15-19 или способ по любому из пп. 20-22, где образец представляет собой биологический образец, предпочтительно биологический образец человека, такой как образец ткани или образец, содержащий культивированные клетки.

24. Применение или продукт для применения по любому из пп. 15-19 или способ по любому из пп. 20-23, где образец получен от субъекта-человека, предпочтительно от субъекта-человека с подозрением на наличие или с наличием заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17, или субъекта, прошедшего лечение заболевания, ассоциированного с экспрессией MUC17 или повышенной величиной экспрессии MUC17.

25. Применение или продукт для применения по любому из пп. 15-19 или способ

по любому из пп. 20-24, где заболевание выбрано из группы, включающей рак пищевода, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальный рак, включая рак желудочно-пищеводного соединения, и рак поджелудочной железы.

26. Способ лечения пациента, предпочтительно пациента-человека, у которого имеется по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, включающей рак пищевода, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальный рак, включая рак желудочно-пищеводного соединения, и/или рак поджелудочной железы, где указанный пациент характеризуется повышенной экспрессией MUC17 на раковой клетке, в частности на клетке колоректальной карциномы, карциномы желудка, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы толстой кишки, карциномы пищевода, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы прямой кишки и аденокарциномы желудка.

27. Способ лечения по п. 26, где указанная повышенная экспрессия определена в способе по любому из пп. 20-22, или где предусмотрено применение или продукт для применения по любому из пп. 15-19, п. 23 и/или п. 24.

28. Способ лечения по п. 26 и п. 27, включающий введение лекарственного средства указанному пациенту, где лекарственное средство выбрано из группы, включающей малые молекулы, пептидные лекарственные средства, антитела и их производные, токсины, лучевую терапию и хирургическое вмешательство.

29. Способ лечения по любому из пп. 26-28, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, содержащую по меньшей мере два домена, где один домен селективно связывается с MUC17.

30. Способ лечения по любому из пп. 26-29, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, содержащую по меньшей мере два домена, где другой домен селективно связывается с CD3, с CD3 человека, в частности с эпсилон-цепью CD3 человека.

31. Способ лечения по любому из пп. 26-30, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, дополнительно содержащую третий домен, который содержит два полипептидных мономера, каждый из которых содержит шарнир, домен СН2 и домен СН3, где указанные два полипептидных мономера слиты друг с другом посредством пептидного линкера.

32. Способ лечения по любому из пп. 26-31, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе одноцепочечного антитела.

33. Способ лечения по любому из пп. 26-32, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где указанный третий домен содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу:

шарнир-СН2-СН3-линкер-шарнир-СН2-СН3.

34. Способ лечения по любому из пп. 26-33, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где каждый из указанных полипептидных мономеров в третьем домене характеризуется аминокислотной

последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 22-29.

35. Способ лечения по любому из пп. 26-34, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где каждый из указанных полипептидных мономеров характеризуется аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 22-29.

36. Способ лечения по любому из пп. 26-35, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где домен CH2 содержит внутримономерный цистеиновый дисульфидный мостик.

37. Способ лечения по любому из пп. 26-36, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где:

(i) первый домен содержит два переменных домена антитела, и второй домен содержит два переменных домена антитела;

(ii) первый домен содержит один переменный домен антитела, и второй домен содержит два переменных домена антитела;

(iii) первый домен содержит два переменных домена антитела, и второй домен содержит один переменный домен антитела, или

(iv) первый домен содержит один переменный домен антитела, и второй домен содержит один переменный домен антитела.

38. Способ лечения по любому из пп. 26-37, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый и второй домены слиты с третьим доменом посредством пептидного линкера.

39. Способ лечения по любому из пп. 26-38, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу:

(a) первый домен;

(b) пептидный линкер, предпочтительно характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10-12;

(c) второй домен.

40. Способ лечения по любому из пп. 26-39, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела дополнительно содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу:

(d) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10, 11, 12, 17, 18, 19 и 20;

(e) первый полипептидный мономер третьего домена;

(f) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16, и

(g) второй полипептидный мономер третьего домена.

41. Способ лечения по любому из пп. 26-40, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на

основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 526 (аминокислоты 4171-4296 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

42. Способ лечения по любому из пп. 26-41, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 527 (аминокислоты 4184-4291 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

43. Способ лечения по любому из пп. 26-42, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 528 (аминокислоты 4131-4243 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

44. Способ лечения по любому из пп. 26-43, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 529 (аминокислоты 4244-4389 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

45. Способ лечения по любому из пп. 26-44, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 528 (аминокислоты 4131-4243 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot), но не с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 529 (аминокислоты 4244-4389 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

46. Способ лечения по любому из пп. 26-45, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый домен конструкции на основе антитела связывается с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 530 (аминокислоты 4171-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot) или SEQ ID NO: 531 (аминокислоты 4184-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot), но не с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 532 (аминокислоты 4291-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot), или с эпитопом в пределах MUC17, который соответствует SEQ ID NO: 533 (аминокислоты 4341-4390 согласно нумерации Q685J3 в Uniprot).

47. Способ лечения по любому из пп. 26-46, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где отношение цитотоксичности к аффинности связывания $(EC_{50}/K_D) \cdot 1000$ составляет менее 250, где цитотоксичность определяют с применением клеток NUGC-4 в качестве клеток-мишеней и huPBMC в качестве эффекторных клеток, и где аффинность связывания определяют посредством анализа, основанного на поверхностном плазмонном резонансе.

48. Способ лечения по любому из пп. 26-47, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где отношение цитотоксичности к аффинности связывания $(EC_{50}/K_D) \cdot 1000$ составляет менее 125, где цитотоксичность определяют с применением клеток NUGC-4 в качестве клеток-мишеней и huPBMC в качестве эффекторных клеток, и где аффинность связывания определяют посредством

анализа, основанного на поверхностном плазмонном резонансе.

49. Способ лечения по любому из пп. 26-48, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где отношение цитотоксичности к аффинности связывания (EC_{50}/K_D)*1000 составляет менее 21, где цитотоксичность определяют с применением клеток NUGC-4 в качестве клеток-мишеней и huPBMC в качестве эффекторных клеток, и где аффинность связывания определяют посредством анализа, основанного на поверхностном плазмонном резонансе.

50. Способ лечения по любому из пп. 26-49, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый связывающий домен содержит участок VH, содержащий CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, выбранные из:

(a) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 31, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 32, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 33;

(b) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 42, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 43, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 44;

(c) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 53, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 54, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 55;

(d) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 64, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 65, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 66;

(e) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 75, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 76, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 77;

(f) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 86, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 87, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 88;

(g) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 97, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 98, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 99;

(h) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 108, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 109, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 110;

(i) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 119, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 120, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 121;

(j) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 130, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 131, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 132;

(k) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 141, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 142, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 143;

(l) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 152, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 153, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 154;

(m) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 163, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 164, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 165;

(n) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 174, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 175, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 176;

(o) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 185, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 186, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 187;

(aj) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 416, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 417, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 418;

(ak) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 427, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 428, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 429;

(al) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 438, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 439, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 440;

(am) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 449, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 450, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 451;

(an) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 460, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 461, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 462;

(ao) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 471, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 472, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 473;

(ap) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 482, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 483, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 484;

(aq) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 493, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 494, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 495;

(ar) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 504, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 505, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 506, и

(as) CDR-H1, приведенного под SEQ ID NO: 515, CDR-H2, приведенного под SEQ ID NO: 516, и CDR-H3, приведенного под SEQ ID NO: 517; где предпочтительными являются

(c) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 53, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 54, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 55;

(n) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 174, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 175, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 176;

(ac) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 339, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 340, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 341, и

(aj) CDR-H1, приведенный под SEQ ID NO: 416, CDR-H2, приведенный под SEQ ID NO: 417, и CDR-H3, приведенный под SEQ ID NO: 418.

51. Способ лечения по любому из пп. 26-50, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый связывающий домен содержит участок VL, содержащий CDR-H1, CDR-L2 и CDR-L3, выбранные из:

(a) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 34, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 35, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 36;

(b) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 45, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 46, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 47;

(c) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 56, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 57, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 58;

(d) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 67, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 68, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 69;

(as) CDR-L1, приведенного под SEQ ID NO: 518, CDR-L2, приведенного под SEQ ID NO: 519, и CDR-L3, приведенного под SEQ ID NO: 520, где предпочтительными являются

(c) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 56, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 57, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 58;

(n) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 177, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 178, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 179;

(ac) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 342, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 343, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 344, и

(aj) CDR-L1, приведенный под SEQ ID NO: 419, CDR-L2, приведенный под SEQ ID NO: 420, и CDR-L3, приведенный под SEQ ID NO: 421.

52. Способ лечения по любому из пп. 26-51, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где первый связывающий домен содержит участок VL и участок VH, выбранные из группы, состоящей из:

(a) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 38, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 37;

(b) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 49, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 48;

(c) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 60, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 59;

(d) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 71, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 70;

(e) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 82, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 81;

(f) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 93, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 92;

(g) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 104, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 103;

(h) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 115, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 114;

(i) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 126, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 125;

(j) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 137, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 136;

(k) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 148, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 147;

(l) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 159, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 158;

(m) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 170, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 169;

(n) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 181, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 180;

(o) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 192, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 191;

(p) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 203, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 202;

(q) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 214, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 213;

(r) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 226, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 225;

(s) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 236, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 235;

(t) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 247, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 246;

(u) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 258, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 257;

(v) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 269, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 268;

(w) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 280, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 279;

(x) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 292, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 290;

(y) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 302, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 301;

(z) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 313, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 312;

(aa) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 324, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 323;

(ab) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 335, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 334;

(ac) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 346, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 345;

(ad) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 357, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 356;

(ae) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 368, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 367;

(af) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 379, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 378;

(ag) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 390, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 389;

(ah) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 401, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 400;

(ai) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 412, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 411;

(aj) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 423, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 422;

(ak) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 434, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 433;

(al) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 445, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 444;

(am) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 456, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 455;

(an) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 467, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 466;

(ao) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 478, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 477;

(ар) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 489, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 488;

(aq) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 500, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 499;

(ar) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 511, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 510, и

(as) участка VL, приведенного под SEQ ID NO: 522, и участка VH, приведенного под SEQ ID NO: 521.

53. Способ лечения по любому из пп. 26-52, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела содержит последовательность, выбранную из аминокислотной последовательности, приведенной под любым из SEQ ID NO: 39, 50, 61, 72, 83, 94, 105, 116, 127, 138, 149, 160, 171, 182, 193, 204, 215, 226, 237, 248, 259, 270, 281, 292, 303, 314, 325, 336, 347, 358, 369, 380, 391, 402, 413, 424, 435, 446, 457, 468, 479, 490, 501, 512 и 523.

54. Способ лечения по любому из пп. 26-53, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, где конструкция на основе антитела содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу:

(a) первый домен, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 39, 50, 61, 72, 83, 94, 105, 116, 127, 138, 149, 160, 171, 182, 193, 204, 215, 226, 237, 248, 259, 270, 281, 292, 303, 314, 325, 336, 347, 358, 369, 380, 391, 402, 413, 424, 435, 446, 457, 468, 479, 490, 501, 512 и 523;

(b) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10-12;

(c) второй домен, характеризующийся аминокислотной последовательностью,

выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 или 187 из WO 2008/119567, или приведенной под SEQ ID NO: 13.

55. Способ лечения по любому из пп. 26-54, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела по п. 25, где конструкция на основе антитела дополнительно содержит в порядке от аминоконца к карбоксильному концу:

(d) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10, 11, 12, 17, 18, 19 и 20;

(e) первый полипептидный мономер третьего домена, характеризующийся полипептидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 22-29;

(f) пептидный линкер, характеризующийся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16, и

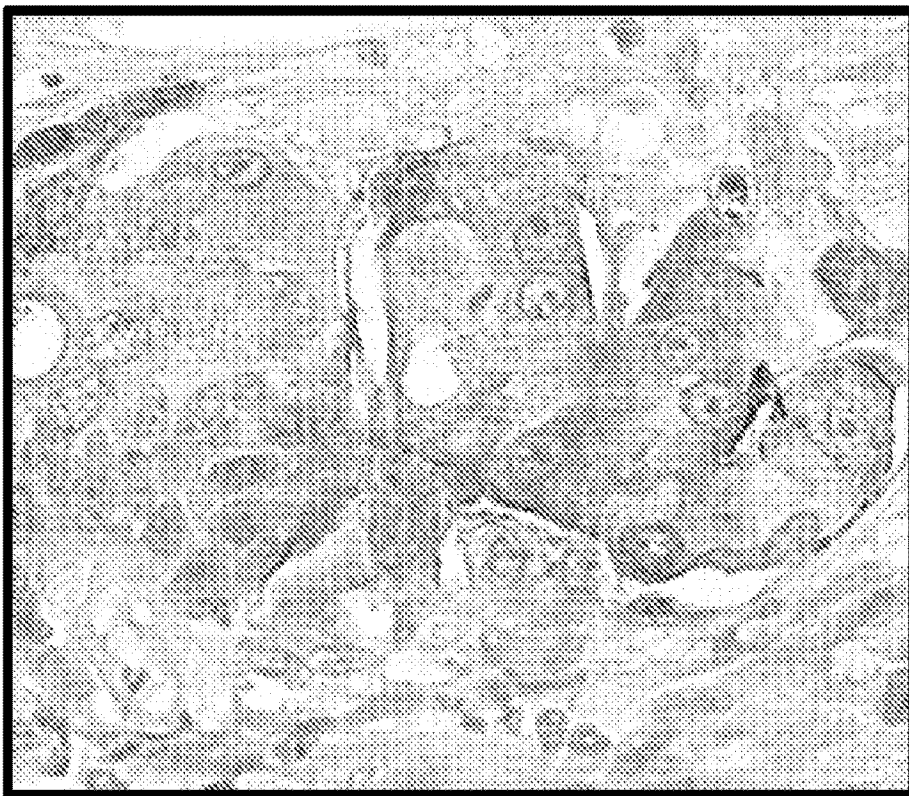
(g) второй полипептидный мономер третьего домена, характеризующийся полипептидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 22-29.

56. Способ лечения по любому из пп. 26-55, где лекарственное средство представляет собой конструкцию на основе антитела, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из

SEQ ID NO: 40, 41, 51, 52, 62, 63, 73, 74, 84, 85, 95, 96, 106, 107, 117, 118, 128, 129, 139, 140, 150, 151, 161, 162, 172, 173, 183, 184, 194, 195, 205, 206, 216, 217, 227, 228, 238, 239, 249, 250, 260, 261, 271, 272, 282, 283, 293, 294, 304, 305, 315, 316, 326, 327, 337, 338, 348, 349, 359, 360, 370, 371, 381, 382, 392, 393, 403, 404, 414, 415, 424, 426, 436, 437, 447, 448, 458, 459, 469, 470, 480, 481, 491, 492, 502, 503, 513, 514, 524 и 525, или характеризующуюся аминокислотной последовательностью, которая характеризуется по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с указанными последовательностями.

57. Диагностический набор, содержащий антитело или композицию и/или систему выявления по любому из пп. 1-7, п. 13, п. 14, п. 17, п. 18 и п. 19. По доверенности

Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 1С

