(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292441 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.12

(22) Дата подачи заявки
2021.02.26

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)

(54) МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

(31) **62/982,574; 62/982,505; 62/982,492; 62/982,669; 62/982,525; 62/982,462; 62/982,478; 62/982,591; 62/982,374; 62/982,469; 62/982,535; 62/982,664; 62/982,602; 62/982,548; 62/989,027; 62/989,010; 62/989,045; 62/989,057; 62/988,996; 62/989,002; 62/989,006; 62/989,018; 62/989,024; 62/989,036; 62/989,042; 62/989,052; 62/989,068; 62/989,075; PCT/US2020/031749; 63/074,839; 63/074,925; 63/074,676; 63/074,962; 63/074,749; 63/074,946; 63/074,759; 63/074,937; 63/074,700; 63/074,655; 63/074,735; 63/074,854; 63/074,903; 63/074,893; 63/112,475; 63/112,462**

(32) **2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.02.27; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.03.13; 2020.05.07; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.09.04; 2020.11.11; 2020.11.11**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/019766**

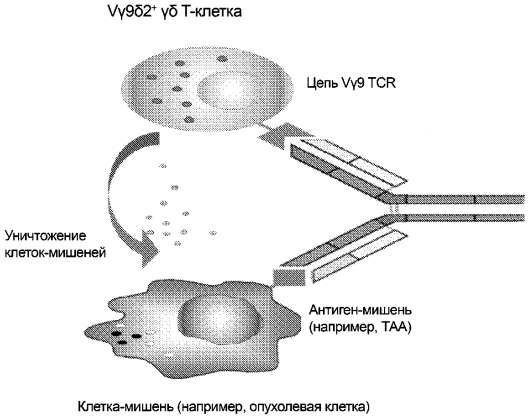
(87) **WO 2021/173896 2021.09.02**

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

(72) Изобретатель:
Ганешан Раджкумар, Гревал Икбал С., Сингх Санджая (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

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



202292441 A1

202292441 A1

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество по заявке на патент США № 62/982492, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982505, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982374, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982462, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982478, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982469, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982525, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982535, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982574, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982591, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982664, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982669, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982602, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/982548, поданной 27 февраля 2020 г.; заявке на патент США № 62/988996, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989002, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989006, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989010, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989018, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989024, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989027, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989036, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989042, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989045, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989052, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989057, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989068, поданной 13 марта 2020 г.; заявке на патент США № 62/989075, поданной 13 марта 2020 г.; международной заявке на патент № PCT/US20/31749, поданной 7 мая 2020 г.; заявке на патент США № 63/074655, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074676, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074854, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074700, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074749, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074735, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074839, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074759, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074903, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074893, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074925, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074937, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074962, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/074946, поданной 4 сентября 2020 г.; заявке на патент США № 63/112462, поданной 11 ноября 2020 г.; заявке на патент США № 63/112475, поданной 11 ноября 2020 г.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Данное изобретение относится, среди прочего, к технологиям перенаправления Т-клеточного рецептора (TCR), таким как нацеленные на молекулы вариабельной гамма цепи Т-клеточного рецептора 9 (TRGV9), включая антитела к TRGV9, биспецифические антитела, нуклеиновые кислоты и векторы экспрессии, кодирующие антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. Также предложены способы получения антител и способы применения антител для модулирования иммунного ответа на раковые клетки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронном виде через EFS-Web в виде перечня последовательностей в формате ASCII с названием файла «14620-381-

228_SEQLISTING» и датой создания 22 февраля 2021 г., имеющего размер 440714 байт. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Предложены технологии перенаправления Т-клеточного рецептора, включая, например, молекулы TRGV9, например, антитела к TRGV9 и полиспецифические антитела, а также нуклеиновые кислоты и векторы экспрессии, кодирующие антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела.

[0004] В одном аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL).

[0005] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_2 (TRGV9_2). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0006] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_3 (TRGV9_3). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0007] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_4 (TRGV9_4). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0008] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var17. В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

[0009] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var29. В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH,

CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0010] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9B420. В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

[0011] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_D08. В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

[0012] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_C12. В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[0013] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P19_C03. В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

[0014] В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из

антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела TRGV9 приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

[0015] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с антигеном TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с эпитопом TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 образуют связывающий сайт для антигена TRGV9. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 образуют связывающий сайт для эпитопа TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[0016] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 является химерным. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 является человеческим. В некоторых вариантах осуществления антитело TRGV9 является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой выделенное антитело к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой фрагмент, связывающий антиген TRGV9. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, является химерным. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, представляет собой выделенный фрагмент, связывающий антиген TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит легкую лямбда-цепь. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 способно связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 способно связывать по меньшей мере пять антигенов. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой квадриспецифическое антитело.

[0017] В одном конкретном варианте осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9. В одном конкретном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9.

[0018] Таким образом, в одном аспекте предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее антитело к TRGV9, представленное в данном документе. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9.

[0019] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_1 (TRGV9_1). В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0020] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_2 (TRGV9_2). В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0021] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_3 (TRGV9_3). В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0022] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_4 (TRGV9_4). В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0023] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var17. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

[0024] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var29. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL,

CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0025] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9_B3_RN. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

[0026] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9B420. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

[0027] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_D08. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

[0028] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_C12. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[0029] В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P19_C03. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

[0030] В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

[0031] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен связывает антиген TRGV9. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен связывает эпитоп TRGV9. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена TRGV9. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности Т-клетки.

[0032] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень не является антигеном к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень не является эпитопом TRGV9.

[0033] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является CD123. В одном варианте осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD123, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0034] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является CD33. В одном варианте осуществления второй мишенью является домен C2 CD33, второй мишенью является V-домен CD33. В одном варианте осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43; и (ii) VL,

содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44.

[0035] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является TRBC1. В одном варианте осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56.

[0036] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является антиген созревания B-клеток (BCMA). В одном варианте осуществления второй связывающий домен связывается с BCMA. В одном варианте осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:143; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:144.

[0037] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является простатспецифический мембранный антиген (PSMA). В одном варианте осуществления второй связывающий домен связывается с PSMA. В одном варианте осуществления второй связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:775; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:776.

[0038] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень экспрессируется клеткой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В конкретном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой нежелательную клетку.

[0039] В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой B-клетку. В одном варианте клетка-мишень представляет собой дендритную клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой NK-клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой стволовую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой предшественник стволовой клетки. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой моноцит. В одном варианте клетка-мишень представляет собой макрофаг. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой гранулоцит. В одном

варианте клетка-мишень представляет собой тромбоцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эритроцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эндотелиальную клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эпителиальную клетку. В одном варианте вторая мишень представляет собой патоген. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой клетку, содержащую патоген. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой клетку крови. В одном варианте клетка-мишень представляет собой миелоидную клетку.

[0040] В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

[0041] В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен связывает антиген второй мишени. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен связывает эпитоп второй мишени. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен специфически связывается со второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен специфически связывает антиген второй мишени. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен специфически связывается с эпитопом второй мишени. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена второй мишени. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа второй мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень, экспрессирующая вторую мишень, погибает, когда полиспецифическое антитело к TRGV9 связывается с TRGV9 на поверхности Т-клетки и второй мишени. В конкретном варианте осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[0042] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий

домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере пять антигенов. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере пять антигенов.

[0043] В некоторых вариантах осуществления первый домен связывания является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит легкую лямбда-цепь. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG4.

[0044] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность клетки-мишени, экспрессирующей вторую мишень *in vitro*, при EC_{50} менее около 500 пМ. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность клетки-мишени, экспрессирующей вторую мишень *in vitro*, при EC_{50} менее около 300 пМ. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность клетки-мишени, экспрессирующей вторую мишень *in vitro*, при EC_{50} менее около 160 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} оценивают с помощью смеси эффекторных Т-клеток и клеток-мишеней, экспрессирующих вторую мишень. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1. В конкретном варианте осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В одном варианте клетки-мишени представляют собой клетки-мишени Kasumi-3 AML.

[0045] В другом аспекте предложена нуклеиновая кислота, кодирующая антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен набор, содержащий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, и упаковку для него. Также предложены способы получения антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, включающие культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, в условиях, обеспечивающих получение антитела к TRGV9. В еще одном аспекте предложен набор, содержащий антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, и упаковка для него. В еще одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к TRGV9, предложенное в данном

документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, включающий комбинирование антитела к TRGV9 с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции. В конкретном варианте осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе.

[0001] В другом аспекте предложено полипецифическое антитело к TRGV9, содержащее: первый компонент, способный связывать TRGV9; и второй компонент, способный связывать вторую мишень. В некоторых вариантах осуществления второй мишенью не представляет собой TRGV9. В другом аспекте предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее: первый компонент, который связывается с TRGV9; и второй компонент, который связывается со второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень не представляет собой TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности Т-клетки. В определенных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления первый компонент способен специфически связывать TRGV9. В некоторых вариантах осуществления первый компонент специфически связывает TRGV9. В одном варианте осуществления TRGV9 представляет собой антиген TRGV9. В другом варианте осуществления TRGV9 представляет собой эпитоп TRGV9. В одном варианте осуществления первый компонент представляет собой паратоп. В некоторых вариантах осуществления паратоп представляет собой паратоп антитела TRGV9, предложенного в данном документе. В одном варианте осуществления первый компонент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления второй компонент способен специфически связывать вторую мишень. В некоторых вариантах осуществления второй компонент специфически связывает вторую мишень. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой антиген второй мишени. В некоторых вариантах реализации вторая мишень представляет собой эпитоп второй мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой PSMA. В одном варианте второй компонент представляет собой паратоп. В некоторых вариантах осуществления паратоп представляет собой паратоп второго связывающего плеча, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления паратоп представляет собой паратоп антитела CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления паратоп представляет собой паратоп антитела CD33, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления паратоп представляет собой паратоп антитела TRBC1, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления паратоп представляет собой паратоп антитела BCMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления паратоп представляет собой паратоп антитела PSMA, предложенного в данном документе. В одном варианте осуществления второй компонент представляет собой антитело, которое связывает вторую мишень, предложенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй компонент представляет собой антитело к CD123, предложенное в данном документе. В одном варианте осуществления антитело к CD123 представляет собой его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах

осуществления второй компонент представляет собой антитело к CD33, предложенное в данном документе. В одном варианте осуществления антитело к CD33 представляет собой его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления второй компонент представляет собой антитело к TRBC1, предложенное в данном документе. В одном варианте осуществления антитело к TRBC1 представляет собой его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления второй компонент представляет собой антитело к BCMA, предложенное в данном документе. В одном варианте осуществления антитело к BCMA представляет собой его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления второй компонент представляет собой антитело к PSMA, предложенное в данном документе. В одном варианте осуществления антитело к PSMA представляет собой его антигенсвязывающий фрагмент.

[0002] В другом аспекте предложен способ получения антитела, которое связывается более чем с одной мишенью, причем способ включает: стадию выполнения функции получения первого связывающего домена, способного связываться с TRGV9; стадию выполнения функции получения второго связывающего домена, способного связываться со второй мишенью; и стадию выполнения функции обеспечения антитела, способного связываться с TRGV9 и второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления стадия выполнения функции получения второго связывающего домена, способного связываться со второй мишенью, повторяется n раз и дополнительно включает n стадий выполнения функции обеспечения первого связывающего домена, способного связываться с TRGV9, и n мишенями, где n равно по меньшей мере 2. В некоторых вариантах осуществления второй мишенью не представляет собой TRGV9. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен способен специфически связываться с TRGV9. В одном варианте осуществления TRGV9 представляет собой антиген TRGV9. В другом варианте осуществления TRGV9 представляет собой эпитоп TRGV9. В одном варианте осуществления первый связывающий домен связывает антиген TRGV9. В одном варианте осуществления первый связывающий домен связывает эпитоп TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен способен специфически связываться со второй мишенью. В одном варианте осуществления второй связывающий домен связывает антиген второй мишени. В одном варианте осуществления второй связывающий домен связывает эпитоп второй мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой PSMA. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку.

[0003] В еще одном аспекте предложен способ активации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе. В определенных вариантах осуществления приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9. В другом аспекте предложен способ инактивации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. Также предложен способ блокирования активации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. Также предложен способ модулирования активности Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий

приведение Т-клетки в контакт с антителом, которое связывается с TRGV9, предложенным в данном документе. В конкретном варианте осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе.

[0004] В еще одном аспекте предложен способ направления Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к клетке-мишени, включающий приведение Т-клетки в контакт с полиспецифическим антителом к TRGV9, предложенным в данном документе, при этом приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени. В еще одном аспекте предложен способ ингибирования роста или пролиферации клетки-мишени, включающий приведение клетки-мишени в контакт с полиспецифическим антителом к TRGV9, предложенным в данном документе, при этом приведение в контакт ингибирует рост или пролиферацию клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень находится в присутствии Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, во время контакта с полиспецифическим антителом к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует вторую мишень, которая не является TRGV9. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой антиген второй мишени. В некоторых вариантах реализации вторая мишень представляет собой эпитоп второй мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой PSMA. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку.

[0005] В еще одном аспекте предложен способ элиминации клеток-мишеней у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В еще одном аспекте предложен способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния (далее «заболевание»), полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В еще одном аспекте предложен способ предотвращения заболевания, полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В другом аспекте предложен способ модулирования заболевания, полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует вторую мишень, которая не является TRGV9. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой PSMA. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В одном варианте клетка-мишень представляет собой дендритную клетку. В одном

варианте осуществления клетка-мишень представляет собой NK-клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой стволовую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой предшественник стволовой клетки. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой моноцит. В одном варианте клетка-мишень представляет собой макрофаг. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой гранулоцит. В одном варианте клетка-мишень представляет собой тромбоцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эритроцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эндотелиальную клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эпителиальную клетку. В одном варианте вторая мишень представляет с обой патоген. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой клетку, содержащую патоген. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой клетку крови. В одном варианте клетка-мишень представляет собой миелоидную клетку. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В конкретном варианте вторая мишень находится на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой антиген на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген, опухолеассоциированный антиген или неоантиген. В конкретном варианте осуществления заболевание представляет собой злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает идентификацию нуждающегося в этом субъекта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0006] Приведенное выше краткое описание, а также приведенное ниже подробное описание конкретных вариантов осуществления настоящей заявки будут более понятны при изучении вместе с приложенными графическими материалами. Однако необходимо понимать, что применение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

[0007] На **Фиг. 1** показана схема, демонстрирующая связывание иллюстративного полиспецифического антитела к TRGV9, содержащего первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью на клетке-мишени, для рекрутирования γδ-Т-клеток к клетке-мишени и для индукции гибели клеток-мишеней. Второй антиген-мишень может быть опухолеассоциированным антигеном (TAA), а клетка-мишень может быть опухолевой клеткой, при этом биспецифическое антитело к TRGV9/TAA может рекрутировать γδ Т-клетки в раковую клетку и индуцировать гибель раковой клетки.

[0008] На **Фиг. 2** представлен график, демонстрирующий, что золедроновая кислота селективно вызывает экспансию клеток Vγ9Vδ2 из мононуклеарных клеток цельной периферической крови (МКПК).

[0009] На **Фиг. 3А–3Е** приведены фенотипические характеристики Vγ9+ γδ Т-клеток. На **Фиг. 3А** приведено схематическое изображение гейтов, используемых для описания дифференцировки γδ Т-клеток (слева). Репрезентативные точечные диаграммы FACS иллюстрируют профиль дифференцировки $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток из свежих МКПК (слева) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (справа). Числа в квадрантах отражают частоту (среднее ± СПС) соответствующей популяции среди свежих и активированных $V\gamma9^+\gamma\delta$ Т-клеток. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n = 5) из одного эксперимента. На **Фиг. 3В** представлены числа

на репрезентативных точечных графиках, отражающие частоту (среднее ± СПС) Vγ9$^+$γδ Т-клеток, положительных в отношении соответствующего маркера активации, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для семи доноров (n = 7) для данных по экспрессии CD62L, CD69, CD44 из двух независимых экспериментов. n = 5 доноров для NKG2D и 2 донора для данных по экспрессии CD45RO и CD71, соответственно, из одного эксперимента. На **Фиг. 3C** представлены числа над гейтами на точечных графиках, иллюстрирующих частоту (среднее ± СПС) Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, положительных в отношении поверхностной экспрессии соответствующего ингибирующего рецептора, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n = 5) для поверхностной экспрессии PD1, CTLA4, TIGIT и LAG3 и семи доноров (n = 7) для данных по поверхностной экспрессии 2B4 и TIM3 из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3D** представлены репрезентативные точечные графики FACS, демонстрирующие частоту (среднее ± СПС) Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, экспрессирующих внутриклеточный гранзим B (левая колонка) и перфорин (правая колонка), из свежих МКПК (верхний ряд) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех (n = 4) и семи (n = 7) доноров для данных по гранзиму B и перфорину, соответственно, из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3E** изображены столбики, представляющие среднюю (± СПС) концентрацию цитокина (пг/мл) в супернатанте клеточной культуры на 0 сутки и 14 сутки культивирования МКПК с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех лунок (n = 4) для одного донора.

[0010] На **Фиг. 4** представлена гистограмма, демонстрирующая, что VG1 (биспецифическое антитело к TRGV9/CD123) рекрутирует Vγ9+ Т-клетки, о чем свидетельствует образование конъюгата между γδ Т-клетками и клетками Kasumi-3.

[0011] На **Фиг. 5A–5C** представлены графики, демонстрирующие опосредованную биспецифическим антителом VG1 (биспецифическое антитело к TRGV9/CD123) γδ Т-клеточную цитотоксичность против клеток Kasumi-3 при разных отношениях эффекторных клеток к клеткам-мишеням (1:1 на **Фиг. 5A**; 5:1 на **Фиг. 5B**; и 10:1 для **Фиг. 5C**).

[0012] На **Фиг. 6A–6C** представлены графики, демонстрирующие экспрессию CD69 (Фиг. 6A), CD25 (Фиг. 6B) или гранзима B (**Фиг. 6C**) на Vγ9+ γδ Т-клетках, отличных от Vγ9+ γδ Т-клетках и пан-Т-клетках (отличных от γδ Т-клетках), которые совместно культивировали с клетками Kasumi-3 и VG1, VG3 или без биспецифического антитела.

[0013] На **Фиг. 7** показана схема, демонстрирующая связывание биспецифического антитела к TRGV9/CD33 для рекрутирования γδ Т-клеток к раковой клетке, которая является CD33+, и для индуцирования гибели раковой клетки.

[0014] На **Фиг. 8** показан гель ДСН-ПААГ-электрофореза (невосстанавливающего), демонстрирующий целостность биспецифического антитела VG4.

[0015] На **Фиг. 9** показан график, демонстрирующий связывание антитела к CD33 (клон C33B904) с линией опухолевых клеток MOLM-13, измеренное с помощью FACS.

[0016] На **Фиг. 10** показан график, демонстрирующий связывание антитела к CD33 (клон C33B904) с линией опухолевых клеток Kasumi-1, измеренное с помощью FACS.

[0017] На **Фиг. 11** показан график, демонстрирующий связывание антитела к CD33 (клон C33B904) с линией опухолевых клеток OCI-AML-3, измеренное с помощью FACS.

[0018] На **Фиг. 12** показан график, демонстрирующий, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD33 опосредует γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении клеток Kasumi-3, экспрессирующих CD33, при соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 1:1. Эффекторные клетки представляли собой обогащенные γδ Т-клетки, выделенные из МКПК.

[0019] На **Фиг. 13** показан график, демонстрирующий, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD33 опосредует γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении клеток Kasumi-3, экспрессирующих CD33, при соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 5:1. Эффекторные клетки представляли собой обогащенные γδ Т-клетки, выделенные из МКПК.

[0020] На **Фиг. 14** показан график, демонстрирующий, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD33 опосредует γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении клеток Kasumi-3, экспрессирующих CD33, при соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 1:1. Эффекторные клетки представляли собой МКПК, полученные от здоровых доноров.

[0021] На **Фиг. 15** показана схема, демонстрирующая связывание биспецифического антитела к TRGV9/TRBC1 для рекрутирования γδТ-клеток к раковой клетке, которая является TRBC1+, и для индуцирования гибели раковой клетки.

[0022] На **Фиг. 16** проиллюстрировано избирательно клеточное связывание анти-TRBC1 (mIgG2a JOVI-1, TRB1B1) с трансфицированными клетками Jurkat. EC_{50} для связывания составляла ~ 1–2 нМ. TRB1B1 не продемонстрировало какого-либо значительного связывания с линией клеток HPB-ALL, которая эндогенно экспрессирует TCR TRBC2.

[0023] На **Фиг. 17** показано селективное связывание белка к TRBC1 (mIgG2a JOVI-1, TRB1B1) с рекомбинантным TCR, содержащим константный домен TRBC1 (TRB1W16). TRB1B1 не продемонстрировало значительного связывания с рекомбинантным TCR с константным доменом TRBC2 (TRB2W16).

[0024] На **Фиг. 18** представлено фенотипирование клеток Vγ9+, используемых для исследований цитотоксичности биспецифического антитела JOVI-1 x Vg9 (TRB1B50), от здорового донора.

[0025] На **Фиг. 19** показано, что анти-TRGV9/анти-TRBC1 биспецифическое антитело опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против экспрессирующих TRBC1 клеток Jurkat *in vitro*. Из представленных значений цитотоксичности было вычтено значение исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[0026] На **Фиг. 20** проиллюстрирована опосредованная биспецифическим антителом цитотоксичность. Размноженные и обогащенные Vγ9Vδ2 Т-клетки от различных доноров использовали для индукции цитотоксичности в отношении линии клеток Jurkat (соотношение E:T 1:1) в присутствии Vγ9xJovi в указанных концентрациях. Анализ проводили в течение 16 ч. Процент мертвых клеток-мишеней для различных условий представлен на фигуре.

[0027] На **Фиг. 21** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/BCMA (BCV9B106 (B3)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против экспрессирующих BCMA клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[0028] На **Фиг. 22** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/BCMA (HC1: VG9B420-LH-scFv; HC2: BCMA-Fab (BCMB519-Fab) (BCV9B71.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении экспрессирующих BCMA клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[0029] На **Фиг. 23** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/BCMA (VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv) (BCV9B100.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении экспрессирующих BCMA клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[0030] На **Фиг. 24** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/BCMA (VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv) (BCV9B101.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении экспрессирующих BCMA клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[0031] На **Фиг. 25** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/BCMA (VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv) (BCV9B103.001)) связывает γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении экспрессирующих BCMA клеток H929 *in vitro* (правая панель). Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[0032] На **Фиг. 26** показана гуманизация мышиного антитела к Vγ9. Гуманизацию мышиного клона 7A5 проводили в соответствии с подходом, описанным в Singh et al., Mabs. 2015. 7:778-791. На основании гомологии последовательностей для адаптации каркаса были выбраны зародышевые линии IGHV1-8*01 и IGKV4-1*01. В дизайн также был включен потенциальный сайт изомеризации Iso-Asp (мотив DG).

[0033] На **Фиг. 27A-27B** показано картирование эпитопов и паратопов. На **Фиг. 27A** показано картирование эпитопов HX-MS для мышиного мкАт к TCR человека Vγ9 [клон 7A5] и Vγ9/Vδ2, слитого с человеческим Fc. Последовательности VG9 (SEQ ID NO:789 (аминокислоты 20-261 SEQ ID NO:156)) и VD2 (SEQ ID NO:790 (аминокислоты 20-248 SEQ ID NO:157)) показаны внизу. Пептидная область, содержащая аминокислоты 49-68 SEQ ID NO:789 (L_{49}VSISYDGTVRKESGIPSGK_{68} (SEQ ID NO:774) (выделены курсивом)), была защищена мкАт 7A5. Молекулярная модель (с использованием кристаллической структуры PBD: 1HXM, см. Allison *et al.*, Nature. 2001. 411:820-824) Vγ9-Vδ2 TCR, и остатки в эпитопе выделены в виде сферы. На **Фиг. 27B** показано картирование паратопов HDX на мышином клоне 7A5 (Vg9_7A5_VH SEQ ID NO:7; Vg9_7A5_VL SEQ ID NO:8). Выделена молекулярная модель Fab с остатками в паратопе.

[0034] На **Фиг. 28A-28B** показано, что здоровые люди содержат широкий спектр $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток среди цельных МКПК. На **Фиг. 28A** показана частота $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток ($TCRV\gamma9^+CD3^+$) среди цельных МКПК. Числа в квадрантах представляют частоту соответствующей популяции. На **Фиг. 28B** показан график рассеяния, в котором просуммирована частота (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток среди цельных МКПК здоровых людей. Каждая точка представляет данные от здорового субъекта.

[0035] На **Фиг. 29A-29C** показаны характеристики $V\gamma9^+$γδ Т-клеток. На **Фиг. 29A**, левой и средней панелях, показаны графики, в котором просуммирована частота Vγ9+ γδ Т-клеток среди цельных МКПК на 0 и 14 день культивирования с золедроновой кислотой, которая избирательно активирует и размножает Vγ9+ γδ Т-клетки. На **Фиг. 29A**, правой панели, показаны репрезентативные данные n=15 доноров из 6

независимых экспериментов, показанных на графиках. Процент Vγ9+ γδ Т-клеток среди общего количества CD3+ Т-клеток на 0 и 14 день активации, где каждая точка представляет данные от донора. На **Фиг. 29B**, двух панелях слева, показаны числа на репрезентативных графиках FACS, отображающих профиль дифференцировки Vγ9+ γδ Т-клеток на 0 и 14 день культивирования с золедроновой кислотой. На **Фиг. 29B**, двух панелях справа, показан график рассеяния, в котором просуммирована частота Vγ9+ γδ Т-клеток, положительных в отношении фенотипов наивных клеток (CD27+CD45RA+), клеток центральной памяти (CD27+ CD45RA-), клеток эффекторной памяти (CD27-CD45RA-) и клеток эффекторной памяти, которые повторно экспрессируют CD45RA, (EMRA, CD27-CD45RA+) на 0 и 14 день культивирования с золедроновой кислотой. Каждая точка представляет данные от здорового донора. Репрезентативные данные n = 13 доноров из 4 независимых экспериментов показаны на графиках. На **Фиг. 29C** показаны числа на репрезентативных графиках FACS, которые отображают частоту (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) Vγ9+ γδ Т-клеток на 0 день (верхний ряд) и 14 день (нижний ряд), положительных в отношении внутриклеточной экспрессии гранзима B и перфорина. На фигуре представлены данные для n = 12 и n = 7 доноров из свежих Vγ9+ γδ Т-клеток (0 день) и для n = 14 и n = 9 доноров из активированных Vγ9+ γδ Т-клеток (14 день) для внутриклеточной экспрессии гранзима B и перфорина, соответственно.

[0036] На **Фиг. 30A-30D** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 связывается с Vγ9+ γδ Т-клетками и опухолевыми клетками, экспрессирующими CD123. Клетки-мишени, экспрессирующие CD123, и МКПК, которые были активированы и размножены золедроновой кислотой в течение 14 дней, инкубировали в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител к Vγ9 и контрольных биспецифических антител с нулевым плечом. Окрашивание связанных биспецифических антител оценивали с помощью проточной цитометрии. На **Фиг. 30A** показана частота клеток Kasumi-3, связанных биспецифическим антителом к Vγ9, в 3 независимых экспериментах для линии клеток Kasumi-3. Значения EC_{50}, показанные на графиках, относятся к среднему значению 3 независимых экспериментов. На **Фиг. 30B** показаны Vγ9+γδ Т-клетки в различных концентрациях в 2 независимых экспериментах с 8 здоровыми донорами. Значения EC_{50}, показанные на графиках, относятся к 2 здоровым донорам. Правая и левая линии отражают указанное биспецифическое антитело к Vγ9 и соответствующее ему биспецифическое контрольное антитело к Vγ9 с нулевым плечом, соответственно. Значения EC_{50}, показанные на графике, были получены с использованием 4-параметрической кривой доза-реакция с концентрацией указанного биспецифического антитела по оси x (логарифмическая шкала) и специфическим связыванием по оси y (линейная шкала). На **Фиг. 30C** показано, что Vγ9+ γδ Т-клетки истощали с помощью сортировки FACS из пан-Т клеток цельных МКПК. Общие пан-Т-клетки и пан-Т-клетки, истощенные в отношении Vγ9+ γδ Т-клеток, инкубировали в присутствии и в отсутствие указанных биспецифических антител в различных концентрациях. Репрезентативные графики FACS демонстрируют эффективность истощения Vγ9+ γδ Т-клеток среди пан-Т-клеток. Числа в квадрантах представляют частоту соответствующей популяции. Связывание биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/NULL показано в указанных концентрациях с пан-Т-клетками (пан-Т-клетки, не истощенные по Vγ9) и пан-Т-клетками, истощенными по Vγ9+ γδ Т-клеток (пан-Т-клетки, истощенные по Vγ9). На **Фиг. 30D** показано, что экспрессирующие CD123 Kasumi-3 и неэкспрессирующие линии клеток 22Rv1 были окрашены моноклональным антителом к CD123. Репрезентативная наложенная гистограмма демонстрирует окрашивание CD123, изотипический контроль и контроль FMO на линиях клеток Kasumi-3 (слева) и 22Rv1 (справа) (верхние панели). Внизу репрезентативные графики демонстрируют связывание биспецифических антител к Vγ9/CD123 и Vγ9/NULL

с линиями клеток Kasumi-3 (слева) при указанных концентрациях. Значения EC_{50}, показанные на графике, были получены с использованием 4-параметрической кривой доза-реакция с концентрацией указанного биспецифического антитела по оси x (логарифмическая шкала) и специфическим связыванием по оси y (линейная шкала).

[0037] На **Фиг. 31A-31F** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 избирательно рекрутирует, активирует и индуцирует цитотоксичность, опосредованную Vγ9+ γδ Т-клетками. На **Фиг. 31A** показаны обогащенные γδ Т-клетки, меченные клеточной меткой, которые совместно культивировали с клетками kasumi-3, мечеными красителем CellTrace Yellow, при соотношении ET 1:1 в присутствии 1 мкг/мл указанного биспецифического антитела при 37°C в течение 1 часа. Связь между клетками определяли с использованием проточной цитометрии и количественно определяли как дважды положительные клетки в верхнем правом квадранте графика FACS. Числа в квадрантах указывают на частоту соответствующей популяции. На **Фиг. 31B** и **31C** показаны пан-Т-клетки (эффекторы) из свежих МКПК, которые совместно культивировали с клетками Kasumi-3 (мишени) в соотношении ET 1:1 в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител при 37°C в течение 72 часов. Показаны Vγ9+ γδ Т-клетки, Vγ9-γδ Т-клетки и не-γδ Т-клетки, которые были положительными в отношении поверхностной экспрессии CD69 (слева), CD25 (справа) и внутриклеточной экспрессии гранзима B. На Фиг. 31D показана опосредованная биспецифическим антителом к Vγ9/CD123 цитотоксичность γδ Т-клеток в отношении CD123 клеток. МКПК, культивируемые с золедроновой кислотой для 14 (эффекторов), совместно культивировали с мечеными CFSE клетками-мишенями (Kasumi-3) при соотношении ET 1:1 (путем нормализации отношения ET к частоте Vγ9+ γδ Т-клеток в размноженных МКПК) в присутствии указанной концентрации биспецифических антител к Vγ9 и контрольных антител к Vγ9 с нулевым плечом течение 16 часов. Лизис клеток-мишеней определяли окрашиванием 7-AAD и проточной цитометрией. Графики представляют частоту специфического лизиса клеток-мишеней при указанной концентрации биспецифических антител к Vγ9 и их соответствующих контролей к Vγ9 с нулевым плечом. Значения EC_{50}, показанные на репрезентативных графиках, являются средними для 8 здоровых доноров для Vγ9/CD123 из 3 независимых экспериментов. На **Фиг. 31E** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 эффективно опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток AML в отношении клеток Kasumi-3. Верхняя и нижняя линии на репрезентативных графиках демонстрируют частоту лизиса клеток-мишеней (kasumi-3) (%7-AAD^+ клеток), опосредованного биспецифическими антителами к Vγ9/CD123 и к Vγ9/Null, соответственно, при совместном культивировании с Zol в течение 14 дней МКПК пациента с AML с клетками-мишенями в течение 16 часов. На **Фиг. 31F** показана эффективность истощения Vγ9+ γδ Т-клеток среди пан-Т-клеток. Числа в квадрантах представляют частоту соответствующей популяции. На графиках показана частота лизиса клеток-мишеней (% 7-AAD^+ клеток), опосредованного биспецифическими антителами к Vγ9/CD123 и к Vγ9/NULL, соответственно, в указанных концентрациях, при совместном культивировании пан-Т-клеток (неистощенных по Vγ9) и пан-Т-клеток, истощенных в отношении $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток (истощенных по Vγ9), с клетками-мишенями (Kasumi-3) (средний график). На нижнем графике показан лизис клеток-мишеней, опосредованный биспецифическими антителами к CD3/CD123 и к CD3/NULL, соответственно, при указанных концентрациях.

[0038] На **Фиг. 32A-32C** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 эффективно опосредует активацию, пролиферацию и эффекторные функции $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток среди цельных МКПК. Цельные МКПК, меченные CFSE, культивировали в присутствии или в отсутствие клеток kasumi-3 в присутствии плюс указанные биспецифические антитела в концентрации 3 нг/мл. На **Фиг. 32A** показана частота Vγ9+

клеток, положительных по поверхностной экспрессии CD69 и CD25. На **Фиг. 32B** показано разведение CFSE (профиль пролиферации). На **Фиг. 32C** показана способность удалять экзогенно добавленные клетки Kasumi-3. Каждая точка представляет данные от отдельного донора. Репрезентативные данные n = 5 доноров из 2 независимых экспериментов показаны в данном документе.

[0039] На **Фиг. 33** показано, что избирательное перенаправление Vγ9+ γδ Т-клеток не вызывает цитокинового шторма по сравнению с перенаправлением пан-Т-клеток. Цельные МКПК культивировали в присутствии или в отсутствие клеток kasumi-3 в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител (3 нг/мл), как описано на **Фиг. 30**. Начиная с 3-го дня культивирования, каждый день из лунок удаляли 100 мкл культуральной среды, не повреждая клетки, и пополняли свежей средой до 8-го дня культивирования. Цитокины оценивали с 3-го по 8-й день в супернатанте клеточной культуры. На **Фиг. 33** показана концентрация различных цитокинов или эффекторных молекул в культуральном супернатанте цельных МКПК, стимулированных указанными биспецифическими антителами. Кружки и квадраты представляют МКПК от четырех отдельных доноров, стимулированных указанными биспецифическими антителами или контрольными биспецифическими антителами с нулевым плечом, соответственно. В данном документе показаны репрезентативные данные n = 4 доноров из одного независимого эксперимента.

[0040] На **Фиг. 34** показана средняя кинетика роста опухоли у мышей NOD SCID, имеющих подкожный ксенотрансплантат опухоли KG-1. Самкам мышей NOD SCID, которым инокулировали подкожно $1,5\times10^6$ клеток KG-1, еженедельно вводили подкожно PBS или Vγ9Vδ2 γδ Т-клетки. Все мыши получали 15 мкг/кг IL-2 и, как указано, 1. 5 мг/кг (Vβ17 x DLL3). Объем опухоли (слева) каждой мыши измеряли один раз каждые три дня в течение экспериментального периода. Значения выражали как среднее значение ± стандартная ошибка среднего для 6 животных в каждой группе. Статистический анализ, проведенный с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с последующими апостериорными тестами Бонферрони с использованием Graph Pad Prism (версия 8.3.0). * $p<0,05$ и **** $p<0,0001$ при сравнении соответствующих исследуемых групп с группой 1- Опухоль + PBS (контроль).

[0041] На **Фиг. 35** показана кинетика связывания мышиного антитела к TCR Vγ9 человека [клон 7A5] и рекомбинантного антигена Vγ9-Vδ2-Fc с помощью ППР при 25°C. Различные концентрации антигена (100 нМ, сверху вниз на графике) пропускали через мкАт к Vγ9, которое было захвачено на поверхности. Показаны экспериментальные данные (черная пунктирная линия) и модель связывания Ленгмюра с аппроксимацией 1:1 (сглаженная линия). За фазой ассоциации (первые ~ 250 секунд) следует фаза диссоциации. Общая аппроксимация к простой модели связывания Ленгмюра 1:1 привела к $k_{on} = 1,3 \pm 0,2 \times 10^5\ M^{-1}\ c^{-1}$ и $k_{off} = 2,43 \pm 0,3 \times 10^{-4}\ c^{-1}$, что дает $K_D = 1,9$ нМ.

[0042] На **Фиг. 36A-36D** показано, что Vγ9+ субпопуляция γδ Т-клеток подходит для перенаправления на элиминацию опухоли. На **Фиг. 36A** показана частота (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) ςγ9+ γδ Т-клеток на 0 день (верхний ряд) и на 14 день (нижний ряд), положительных в отношении маркеров активации. На **Фиг. 36B** показаны характеристики антигенпрезентирующих клеток. На **Фиг. 36C** показаны маркеры истощения. На **Фиг. 36D** показаны маркеры/характеристики NK. Репрезентативные данные о n=7 донорах для CD62L, CD69, CD44, 2 донорах для CD45RO и CD71, 3 донорах для CD86, HLA-DR и CD16, 5 донорах для NKG2D, 3 донора для поверхностной экспрессии CD95 (Fas) на 0 день Vγ9+ γδ Т-клеток. n= 8 доноров для CD62L, 9 доноров для CD69 и CD44, 5 доноров для CD45Ro и CD71, 3 донора для CD86, HLA-DR, CD16, 14 доноров для NKG2D, 6 доноров для поверхностной экспрессии CD95 (Fas) на активированных Vγ9+ γδ Т-клетках (14 день n = 13 доноров для PD1 и Lag3, 5 доноров для CTLA4 и 2B4, 4 и 7 доноров для поверхностной экспрессии TIGIT и Tim3, соответственно, на свежих Vγ9+ γδ Т-клетках (0 день). n = 16 доноров для PD1, 5

доноров для CTLA4 и 2B4, 13 доноров для Lag3, 14 доноров для поверхностной экспрессии TIGIT на активированных Vγ9+ γδ Т-клетках (14 день). Было проведено >5 отдельных экспериментов.

[0043] На **Фиг. 37A-37B** показано связывание биспецифического антитела к Vγ9 с Vγ9$^+$ γδ Т-клетками и опухолевыми клетками, экспрессирующими TAA. Клетки-мишени, экспрессирующие опухолеассоциированный антиген (TAA), и МКПК, размноженные Zol в течение 14 дней, инкубировали в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител к Vγ9 (Vγ9/CD123 или Vγ9/PSMA) и контрольных биспецифических антител с нулевым плечом. Окрашивание связанных биспецифических антител оценивали с помощью проточной цитометрии. Репрезентативные графики демонстрируют частоту клеток, связанных с биспецифическим антителом к Vγ9, при различных концентрациях. Указаны биспецифические антитела Vγ9 и соответствующие им биспецифические контрольные антитела к Vγ9 с нулевым плечом. Значения EC_{50}, показанные на графике, были получены с использованием 4-параметрической кривой доза-реакция с концентрацией указанного биспецифического антитела по оси x (логарифмическая шкала) и специфическим связыванием по оси y (линейная шкала). На **Фиг. 37A** показаны репрезентативные данные n=3 независимых экспериментов для линий клеток Kasumi-3, 22Rv1, а на **Фиг. 37B** показаны репрезентативные данные n=8 и 2 здоровых доноров из 2 независимых экспериментов для биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/PSMA, соответственно. Значения EC_{50}, показанные на графиках, относятся к среднему значению 3 независимых экспериментов (для Фиг. 37A) и 9 и 2 здоровых доноров (для Фиг. 37B).

[0044] На **Фиг. 38A-38B** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 селективно связывается с Vγ9$^+$ γδ Т-клетками и линией клеток, экспрессирующей CD123. Vγ9$^+$ γδ Т-клетки истощали с помощью сортировки FACS из обогащенных пан-Т-клеток цельных МКПК здоровых людей. Общие пан-Т-клетки и пан-Т-клетки, истощенные в отношении Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, инкубировали в присутствии и в отсутствие указанных биспецифических антител в различных концентрациях. На **Фиг. 38A** представлены репрезентативные графики FACS, демонстрирующие эффективность истощения Vγ9$^+$ γδ Т-клеток среди пан-Т-клеток. Числа в квадрантах представляют частоту соответствующей популяции. На **Фиг. 38A** представлено связывание биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/NULL в указанных концентрациях с пан-Т-клетками (неистощенные по Vγ9 пан-Т-клетки) и пан-Т-клетками, истощенными в отношении Vγ9$^+$ γδ Т-клеток (истощенные по Vγ9 пан-Т-клетки). Экспрессирующие TAA CD123 Kasumi-3 и неэкспрессирующие линии клеток 22Rv1 были окрашены моноклональным антителом к CD123. На верхних панелях на **Фиг. 38B** показано окрашивание CD123, изотипический контроль и контроль FMO соответственно на линиях клеток Kasumi-3 (слева) и 22Rv1 (справа). На нижних панелях на **Фиг. 38B** показано связывание биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/NULL, соответственно, с линиями клеток Kasumi-3 (слева) и 22Rv1 (справа) в указанных концентрациях. Значения EC_{50}, показанные на графике, были получены с использованием 4-параметрической кривой доза-реакция с концентрацией указанного биспецифического антитела по оси x (логарифмическая шкала) и специфическим связыванием по оси y (линейная шкала).

[0045] На **Фиг. 39A-39B** показано, что опосредованное биспецифическим антителом к Vγ9 перенаправление γδ Т-клеток эффективно устраняет гемобластозы и солидные опухоли. Цельные МКПК культивировали в присутствии Zol+IL-2+IL-15 в течение 14 дней. Частоту Vγ9$^+$ γδ Т-клеток оценивали среди цельных МКПК с помощью проточной цитометрии. МКПК (эффекторы), культивируемые с Zol в течение 14 дней, совместно культивировали с мечеными CFSE клетками-мишенями (Kasumi-3) при соотношении ET 1:1 (для клеток Kasumi-3) и 5:1 (для 22Rv1) при соотношении ET (путем нормализации соотношения Vγ9 в

размноженных с использованием Zol МКПК) в присутствии указанной концентрации биспецифических антител Vγ9 и контрольных антител к Vγ9 с нулевым плечом в течение 16 часов (для мишеней Kasumi-3) и 72 часов (для 22Rv1) и при 37°C в увлажненном инкубаторе с CO2. Лизис клеток-мишеней определяли окрашиванием 7-AAD и проточной цитометрией. Графики, показанные на **Фиг. 39A** и **Фиг. 39B**, представляют частоту специфического лизиса клеток-мишеней при указанной концентрации биспецифических антител к Vγ9 и соответствующих контролей к Vγ9 с нулевым плечом. Значения EC_{50}, показанные на репрезентативных графиках, являются средними для 8 и 2 здоровых доноров для биспецифических антител к Vγ9/CD123 (**Фиг. 39A**) и к Vγ9/PSMA (**Фиг. 39B**), соответственно, из 3 (для **Фиг. 39A**) и одного (для **Фиг. 39B**) независимых экспериментов.

[0046] На **Фиг. 40A-40E** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 эффективно опосредует активацию, пролиферацию и эффекторные функции $Vγ9^+$ γδ Т-клеток среди цельных МКПК. На **Фиг. 40A** показано, как культивировали цельные МКПК, меченные CFSE, в присутствии или в отсутствие клеток kasumi-3 в присутствии указанных биспецифических антител в концентрации 3 нг/мл. В качестве контроля культивировали цельные МКПК, меченные CFSE (с добавлением клеток Kasumi-3 или без них), в отсутствие какого-либо биспецифического антитела. На **Фиг. 40B** представлены графики, которые представляют среднюю (±СОС) частоту $Vγ9^+$ клеток, положительных в отношении поверхностной экспрессии CD69, CD25 и CD71 (маркеры активации). На **Фиг. 40C** показано разведение CFSE (профиль пролиферации), а на **Фиг. 40D** показана способность элиминировать экзогенно добавленные клетки Kasumi-3 или эндогенные $CD123^+$ клетки (как показано на **Фиг. 40E**) среди цельных МКПК (эффекторный профиль) при культивировании в отсутствие или в присутствии указанных биспецифических антител (**Фиг. 40C-40E**). Каждая точка представляет данные от отдельного здорового донора. Репрезентативные данные n = 5 доноров из 2 независимых экспериментов показаны в данном документе.

[0047] На **Фиг. 41A-41C** показано, что избирательное перенаправление Vγ9+ γδ Т-клеток не вызывает цитокинового шторма по сравнению с перенаправлением пан-Т-клеток. Цельные МКПК культивировали в присутствии или в отсутствие клеток kasumi-3 с добавлением в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител (3 нг/мл), как описано на Фиг. 40. Начиная с 3-го дня культивирования, каждый день из лунок удаляли 100 мкл культуральной среды, не повреждая клетки, и пополняли свежей средой до 8-го дня культивирования. Цитокины оценивали с 3-го по 8-й день в супернатанте клеточной культуры. На **Фиг. 41A**, **Фиг. 41B** и **Фиг. 41C** показана концентрация различных цитокинов или эффекторных молекул в культуральном супернатанте цельных МКПК, стимулированных указанными биспецифическими антителами. Кружки и квадраты представляют МКПК от четырех отдельных доноров, стимулированных указанными биспецифическими антителами или контрольными биспецифическими антителами с нулевым плечом, соответственно. В данном документе показаны репрезентативные данные n = 4 доноров из одного независимого эксперимента.

[0048] На **Фиг. 42A-42D** показано опосредованное биспецифическим антителом к Vγ9/CD123 перенаправление γδ Т-клеток к МКПК пациентов с AML. На **Фиг. 42A** показано, что Т-клетки с $Vγ9^+$ γδ TCR от пациентов с AML могут быть размножены с помощью ZoL. Числа на репрезентативных графиках FACS показывают частоту $Vγ9^+$ и $Vγ9^-$ γδ Т-клеток на 0 день (слева) и 14 день (справа) при культивировании МКПК пациентов с AML с Zol+IL-2+IL-15. На **Фиг. 42B** показана кратность экспансии $TCRVγ9^+$ γδ Т-клеток из четырех МКПК пациентов с AML. На **Фиг. 42C** показано, что TCR $Vγ9^+$ γδ Т-клетки от МКПК пациентов с LC имеют более активированный фенотип. Графики рассеяния демонстрируют частоту Vγ9+ γδ Т-клеток из свежих МКПК, положительных в отношении фенотипов наивных клеток ($CD27^+CD45RA^+$),

клеток центральной памяти (T_{CM}: $CD27^+$ $CD45RA^-$), клеток эффекторной памяти (T_{EM}: $CD27^-CD45RA^-$) и клеток эффекторной памяти, которые повторно экспрессируют фенотип CD45RA (EMRA: $CD27^-$ $CD45RA^+$). Каждая точка представляет данные из образца пациента с раком легкого. На **Фиг. 42D** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 эффективно опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток AML в отношении клеток Kasumi-3. На ней показана частота лизиса клеток-мишеней (kasumi-3) (%7-AAD^+ клеток), опосредованного биспецифическими антителами к Vγ9/CD123 и к Vγ9/Null, при совместном культивировании с Zol в течение 14 дней, МКПК здоровых (слева) или пациентов с AML (посередине и справа) с клетками-мишенями в течение 16 часов. Никакие значения лунок с биспецифическими контролями не вычитались из лунок с биспецифическими антителами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0049] В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; причем каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Описание документов, актов, материалов, устройств, изделий или т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

[0050] Если не указано иное, все технические и научные термины в данном документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае, определенные термины в данном документе имеют значения, установленные в настоящем описании.

[0051] Необходимо отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

[0052] Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в настоящем документе, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «около». Таким образом, числовое значение, как правило, включает ±10 % от указанного значения. Например, концентрация 1 мг/мл включает от 0,9 мг/мл до 1,1 мг/мл. Аналогичным образом диапазон концентраций от 1% до 10% (масс./об.) включает в себя от 0,9% (масс./об.) до 11% (масс./об.). В данном документе применение числового диапазона явным образом включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах этого диапазона, включая цельные числа в пределах таких диапазонов и дробные значения, если из контекста явно не следует иное.

[0053] Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в этом ряду. Специалисты в данной области смогут определять или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут устанавливать множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, как описано в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в изобретение.

[0054] В данном документе термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеет», «имеющий», «содержит» или «содержащий» или любая другая их вариация подразумевают включение указанного целого числа или группы цельных чисел, но не исключение из него какого-либо другого целого числа или группы цельных чисел, и они являются не исключающими или неограничивающими. Например, композиция, смесь, процесс, способ, изделие или устройство, которое содержит перечень элементов, не обязательно ограничивается только этими элементами, но может включать другие элементы, не перечисленные прямо или присущие такой композиции, смеси, процессу, способу, изделию или устройству.

Кроме того, если в явной форме не указано иное, союз «или» относится к включающему «или», а не к исключающему «или». Например, условие «A или B» выполняется в любой одной из следующих ситуаций: A истинно (или присутствует), а B ложно (или отсутствует), A ложно (или отсутствует), а B истинно (или присутствует), и оба элемента A и B истинны (или присутствуют).

[0055] В настоящем документе соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте данного документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

[0056] В данном документе термин «состоять из» или его варианты, такие как «состоит из» или «состоящий из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы цельных чисел, но при этом никакое дополнительное целое число или группа цельных чисел не могут быть добавлены к указанному способу, структуре или композиции.

[0057] В данном документе термин «состоять по существу из» или варианты, такие как «состоит по существу из» или «состоящий по существу из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы цельных чисел, а также на необязательное включение любого перечисленного целого числа или группы цельных чисел, которые существенно не изменяют основные или новые свойства указанного способа, структуры или композиции. См. M.P.E.P. § 2111.03.

[0058] В настоящем документе термин «пациент» означает любое животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека. В настоящем документе термин «млекопитающее» охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. п. и более предпочтительно человека.

[0059] Следует также понимать, что термины «около», «приблизительно», «по существу», «главным образом» и подобные термины, используемые в данном документе при упоминании размера или характеристики компонента предпочтительного изобретения, указывают на то, что описанный размер/характеристика не является строгой границей или параметром и не исключает незначительных отклонений от них, которые функционально одинаковы или аналогичны, как будет понятно обычному специалисту в данной области. Как минимум такие ссылки, содержащие числовой параметр, будут включать вариации, которые при использовании математических и промышленных принципов, принятых в данной области (например, округление, измерение или другие систематические ошибки, производственные допуски и т. д.), не изменяют наименьшую значащую цифру.

[0060] Термины «идентичный» или процент «идентичности» в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей (например, биспецифических антител к TRGV9/раковому антигену и кодирующих их полинуклеотидов, биспецифических антител к TRGV9/CD123 и кодирующих их полинуклеотидов, полипептидов TRGV9 и кодирующих их полинуклеотидов TRGV9, полипептидов CD123 и кодирующих их полинуклеотидов CD123), относятся к двум или более последовательностям или

подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют указанный процент аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми, при сравнении и выравнивании для максимального соответствия, определяемого с помощью одного из следующих алгоритмов сравнения последовательностей или визуальной оценки.

[0061] Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность выступает в качестве эталонной последовательности, с которой сравнивают испытуемую последовательность. При использовании алгоритма сравнения последовательностей в компьютер вводят испытуемую и эталонную последовательности, при необходимости определяют координаты подпоследовательности и определяют параметры программы алгоритма последовательности. Впоследствии алгоритм сравнения последовательностей рассчитывает процентную идентичность последовательности для испытуемой (-ых) последовательности (-ей) по отношению к эталонной последовательности на основе заданных параметров программы.

[0062] Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно проводить, например, с помощью алгоритма локальной гомологии по Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), с использованием алгоритма выравнивания областей гомологии по Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), с помощью способа поиска подобия по Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), с помощью компьютеризированных реализаций этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в пакете программного обеспечения Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., г. Мэдисон, штат Висконсин, США) или путем визуального контроля (см. в основном Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel *et al.*, eds., Current Protocols, совместное предприятие компаний Greene Publishing Associates, Inc. и John Wiley & Sons, Inc., (1995 Supplement) (Ausubel)).

[0063] Примерами алгоритмов, подходящих для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, описанные в Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 и Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, соответственно. Программное обеспечение для проведения BLAST-анализов общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации. Данный алгоритм включает, во-первых, идентификацию пар высококачественных последовательностей (HSP) путем идентификации коротких слов длиной W в искомой последовательности, которые либо совпадают, либо удовлетворяют некоторому положительному пороговому показателю T при совмещении со словом той же длины в последовательности базы данных. T называют пороговым показателем сходства соседних слов (Altschul *et al.*, выше). Эти начальные совпадения соседних слов действуют как образец для инициации поиска, чтобы найти более длинные HSP с ними. Совпадения слов затем расширяются в обоих направлениях вдоль каждой последовательности до тех пор, пока совокупный показатель выравнивания можно увеличивать.

[0064] Совокупные баллы вычисляются с использованием параметров M для нуклеотидных последовательностей (балл вознаграждения для пары совпадающих остатков; всегда > 0) и N (штрафной балл за не совпадающие остатки; всегда < 0). Для аминокислотных последовательностей матрицу подсчета балов используют для расчета совокупного балла. Расширение зачетов слов в каждом направлении прекращает, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину X от его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания. В программе BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) по умолчанию используют длину слова (W), равную 11, ожидание (E), равное 10, M = 5, N = -4, а также сравнение обоих цепей. Для аминокислотных последовательностей в

программе BLASTP по умолчанию используют длину слова (W), равную 3, ожидание (E), равное 10, и матрицу замен BLOSUM62 (см., Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1989)).

[0065] В дополнение к проценту идентичности последовательностей, алгоритм BLAST также выполняет статистический анализ сходства двух последовательностей (см., например, Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 90:5873-5787 (1993)). Одно измерение сходства, проводимое алгоритмом BLAST, заключается в определении наименьшей суммарной вероятности (P(N)), которая указывает на вероятность, при которой совпадение двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей будет происходить случайным образом. Например, нуклеиновая кислота считается аналогичной эталонной последовательности, если наименьшая суммарная вероятность при сравнении исследуемой нуклеиновой кислоты с эталонной нуклеиновой кислотой составляет менее около 0,1, более предпочтительно менее около 0,01, а наиболее предпочтительно менее около 0,001.

[0066] Дополнительным показателем по существу идентичности двух нуклеотидных последовательностей или двух полипептидов является иммунологическое перекрестное реагирование полипептида, кодируемого первой нуклеиновой кислотой, с полипептидом, кодируемым второй нуклеиновой кислотой, как описано ниже. Таким образом, полипептид, как правило, по существу идентичен второму полипептиду, например, когда два пептида отличаются только консервативными заменами. Другим признаком по существу идентичности двух последовательностей нуклеиновых кислот является гибридизация этих двух молекул друг с другом в строгих условиях.

[0067] В данном документе термин «полинуклеотид», который является синонимом термина «молекула нуклеиновой кислоты», «нуклеотиды» или «нуклеиновые кислоты», относится к любому полирибонуклеотиду или полидезоксирибонуклеотиду, который может представлять собой немодифицированную РНК или ДНК или модифицированную РНК или ДНК. «Полинуклеотиды» включают, без ограничений, одно- и двухцепочечные ДНК, ДНК, которые представляют собой смесь одно- и двухцепочечных областей, одно- и двухцепочечные РНК, РНК, которые представляют собой смесь одно- и двухцепочечных областей, слитые молекулы, содержащие ДНК и РНК, которые могут быть одноцепочечными или, более типично, двухцепочечными или представлять собой смесь одно- и двухцепочечных областей. Кроме того, «полинуклеотидом» называют трехцепочечные области, содержащие РНК или ДНК, или как РНК, так и ДНК. Термин «полинуклеотид» также включает ДНК или РНК, содержащую одно или более модифицированных оснований, и ДНК или РНК с основными цепями, модифицированными для стабильности или для других целей. «Модифицированные» основания включают, например, тритилированные основания и нетипичные основания, такие как инозин. В ДНК и РНК могут быть внесены различные модификации; следовательно, термин «полинуклеотид» охватывает химически, ферментативно или метаболически модифицированные формы полинуклеотидов, обычно встречающиеся в природе, а также химические формы ДНК и РНК, характерные для вирусов и клеток. Термин «полинуклеотид» также охватывает относительно короткие цепи нуклеиновых кислот, часто называемые олигонуклеотидами.

[0068] В данном документе термин «вектор» представляет собой репликон, в который может быть функционально вставлен другой нуклеотидный сегмент так, чтобы происходила репликация или экспрессия сегмента.

[0069] В настоящем документе термин «клетка-хозяин» относится к клетке, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты изобретения. Термин «клетка-хозяин» может относиться к любому типу клеток, например к первичной клетке, клетке в культуре или клетке из клеточной линии. В одном варианте осуществления «клетка-хозяин» представляет собой клетку, трансфицированную молекулой нуклеиновой кислоты изобретения. В другом варианте осуществления «клетка-хозяин» представляет собой потомство

или потенциальное потомство такой трансфицированной клетки. Потомство клетки может быть или не быть идентичным родительской клетке, например, из-за мутаций или воздействий окружающей среды, которые могут происходить в последующих поколениях, или из-за интеграции молекулы нуклеиновой кислоты в геном клетки-хозяина.

[0070] Термин «экспрессия» в данном документе обозначает биосинтез продукта гена. Термин охватывает транскрипцию гена в РНК. Термин также охватывает трансляцию РНК в один или более полипептидов и дополнительно охватывает все посттранскрипционные и посттрансляционные модификации природного происхождения. Экспрессируемое биспецифическое антитело может находиться в цитоплазме клетки-хозяина, во внеклеточной среде, такой как питательная среда для клеточной культуры, или может быть прикрепленным к клеточной мембране.

[0071] В данном документе термины «пептид», «полипептид» или «белок» могут относиться к молекуле, образованной из аминокислот, и могут быть признаны специалистами в данной области как белок. В данном документе используется обычный однобуквенный или трехбуквенный код для аминокислотных остатков. Термины «пептид», «полипептид» и «белок» могут применяться взаимозаменяемо и относятся к полимерам аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и неаминокислотные перемычки. Термины также охватывают аминокислотный полимер, который был модифицирован естественным образом или посредством вмешательства; Например, это может быть образование дисульфидной связи, гликозилирование, липидизация, ацетилирование, фосфорилирование или любая другая манипуляция или модификация, такая как конъюгация с маркирующим компонентом. Это определение также включает, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислот (включая, например, неприродные аминокислоты и т. п.), а также другие модификации, известные в данной области.

[0072] Пептидные последовательности, описанные в данном документе, написаны в соответствии с обычной процедурой, где N-концевая область пептида находится слева, а С-концевая область расположена справа. Хотя известны изомерные формы аминокислот, они представляют собой L-форму представленной аминокислоты, если явным образом не указано иное.

Антитела

[0073] В данном документе предложены антитела к TRGV9, нуклеиновые кислоты и векторы экспрессии, кодирующие антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. В некоторых вариантах осуществления предложены выделенные антитела к TRGV9, нуклеиновые кислоты и векторы экспрессии, кодирующие антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. Также предложены способы получения антител и способы применения антител для лечения заболеваний. Описанные в данном документе антитела обладают одним или более желательными функциональными свойствами, включая, помимо прочего, высокоаффинное связывание с TRGV9 или высокую специфичность к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе антитела обладают способностью лечить или предотвращать заболевание или нарушение при введении субъекту отдельно или в комбинации с другими видами терапии. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит фрагмент, связывающий антиген TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 состоит из фрагмента, связывающего антиген TRGV9. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Хотя в данном документе приведены примеры антител к TRGV9,

понятно, что также рассматриваются другие молекулы, которые связываются с TRGV9. Такие молекулы включают другие альтернативные связывающие агенты, включая эквиваленты антител и других связывающих фрагментов антител, предложенных в данном документе.

[0074] Также в данном документе предусмотрены полиспецифические антитела к TRGV9, нуклеиновые кислоты и векторы экспрессии, кодирующие полиспецифические антитела, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие полиспецифические антитела. Также предложены способы получения антител и способы применения полиспецифических антител для лечения заболеваний, включая злокачественное новообразование. Описанные в данном документе антитела обладают одним или более желательными функциональными свойствами. В некоторых вариантах осуществления полипецифические антитела, представленные в данном документе, обладают высокой аффинностью связывания с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела, предложенные в данном документе, обладают высокой аффинностью связывания со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела, представленные в данном документе, обладают высокой специфичностью к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела, предложенные в данном документе, обладают высокой специфичностью ко второму антигену-мишени. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела, предложенные в данном документе, обладают способностью лечить или предотвращать заболевание или нарушении при введении в отдельности. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела, предложенные в данном документе, обладают способностью лечить или предотвращать заболевание или нарушение при применении в комбинации с другими видами терапии. В конкретном варианте осуществления полиспецифическое антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит его антигенсвязывающий фрагмент.

[0075] В контексте данного документа термин « антитело » используется в широком смысле и включает иммуноглобулин или молекулы антител, включая человеческие, гуманизированные, составные и химерные антитела и фрагменты антител, которые являются моноклональными или поликлональными. В целом антитела представляют собой белки или пептидные цепи, которые демонстрируют специфичность связывания с конкретным антигеном. Структуры антител хорошо известны. Иммуноглобулины можно отнести к пяти основным классам (т.е. IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Соответственно, антитела согласно данному изобретению могут быть любого из пяти основных классов или соответствующих подклассов. В конкретных вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, представляют собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Легкие цепи антител видов позвоночных можно относить в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко отличающихся типов, а именно, каппа и лямбда. Соответственно, предложенные в данном документе антитела могут содержать константный домен легкой цепи каппа или лямбда. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антитела согласно изобретению содержат константные области тяжелой и/или легкой цепи из крысиных или человеческих антител.

[0076] В дополнение к константным доменам тяжелой и легкой цепи антитела содержат антигенсвязывающую область, состоящую из вариабельной области легкой цепи (VL) и вариабельной области тяжелой цепи (VH), каждая из которых содержит три домена (т.е. определяющие комплементарность области 1 (CDR1), CDR2 и CDR3. Термин «CDR» относится к одной из трех

гипервариабельных областей (HCDR1, HCDR2 или HCDR3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VH иммуноглобулина (Ig или антитела) или одной из трех гипервариабельных областей (LCDR1, LCDR2 или LCDR3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VL антитела. Соответственно, CDR представляют собой последовательности вариабельной области, перемежающиеся с последовательностями каркасной области. Области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены, например по Kabat, как области с наибольшей гипервариабельностью в пределах вариабельных (V) доменов антитела (Kabat *et al., J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat, *Adv. Идентификатор Chem.* 32:1-75 (1978)). Последовательности CDR также были структурно определены Chothia как остатки, которые не являются частью консервативного β-складчатого каркаса и, таким образом, способны принимать различные конформации (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Оба варианта терминологии хорошо известны в данной области. Последовательности области CDR также определены по AbM, Contact и IMGT. Примеры последовательностей CDR области проиллюстрированы в данном документе, например, в перечне последовательностей и таблицах, представленных в примерах ниже. Позиции CDR в канонической вариабельной области антитела были определены путем сравнения многочисленных структур (Al-Lazikani *et al., J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); *Morea et al., Methods* 20:267-279 (2000)). Поскольку количество остатков в гипервариабельной области варьируется в разных антителах, дополнительные остатки относительно канонических позиций традиционно обозначаются a, b, c и т. п. рядом с номером остатка в канонической схеме нумерации вариабельной области (Al-Lazikani *et al.,* выше (1997)). Такая номенклатура также хорошо известна специалистам в данной области.

[0077] Домен CDR1 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе LCDR1 или VL CDR1. Домен CDR2 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе LCDR2 или VL CDR2. Домен CDR3 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе LCDR3 или VL CDR3. Домен CDR1 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе HCDR1 или VH CDR1. Домен CDR2 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе HCDR2 или VH CDR2. Домен CDR1 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в данном документе HCDR3 или VH CDR3.

[0078] Используемый в данном документе термин «гипервариабельная область», такая как VH или VL, относится к областям вариабельной области антитела, которые являются гипервариабельными по последовательности и/или образуют структурно определенные петли. В общем случае антитела содержат шесть гипервариабельных областей; три в VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три в VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). Используется ряд разграничений гипервариабельной области, которые включены в настоящий документ. CDR по «Кабат» основаны на вариабельности последовательностей и используются чаще всего (см., например, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). «Chothia» между тем относится к расположению структурных петель (см., например, Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Конец петли CDR-HCDR1 по Чотиа при нумерации с применением системы нумерации по Кабату варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Кабату в позициях H35A и H35B размещены вставки; если ни одна из позиций 35A или 35B не присутствует, петля заканчивается на позиции 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается на позиции 33; если присутствуют как 35A, так и 35B, петля заканчивается на позиции 34). Гипервариабельные области по «AbM» представляют собой компромисс между CDR по Kabat и структурными петлями по Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (см., например, Martin, in Antibody

Engineering, Vol. 2, Chapter 3, Springer Verlag). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур.

[0079] Недавно была разработана и получила широкое применение универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.* 27(1):55-77 (2003)). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (TR) и главном комплексе гистосовместимости (MHC) человека и других позвоночных. В данном документе CDR обозначают как по аминокислотной последовательности, так и по местоположению в легкой или тяжелой цепи. Поскольку «местоположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина сохраняется среди видов и присутствует в структурах, называемых петлями, используя системы нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными особенностями, можно легко идентифицировать остатки CDR и каркасной области. Эту информацию можно использовать для прививания и замены остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида в акцепторную каркасную область, как правило, из человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (AHon) была разработана Honegger and Plückthun, *J. Mol. Biol.* 309: 657-670 (2001). Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию по Kabat и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области (см., например, Kabat, выше; Chothia and Lesk, выше; Martin, выше; Lefranc *et al.*, выше). В типовой системе, приведенной в данном документе, объединены системы Kabat и Chothia.

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

[0080] Гипервариабельные области могут содержать следующие «расширенные гипервариабельные области»: 24–36 или 24–34 (LCDR1), 46–56 или 50–56 (LCDR2) и 89–97 или 89–96 (LCDR3) в VL и 26–35 или 26–35A (HCDR1), 50–65 или 49–65 (HCDR2) и 93–102, 94–102 или 95–102 (HCDR3) в VH. В данном документе предложены последовательности CDR, отражающие каждую из вышеуказанных схем нумерации, включая перечень последовательностей.

[0081] Термин «константная область» или «константный домен» относится к карбокси-концевой части легкой и тяжелой цепи, которая непосредственно не участвует в связывании антитела с антигеном, но демонстрирует различные эффекторные функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Эти термины относятся к части молекулы иммуноглобулина, имеющей более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с другой частью иммуноглобулина, то есть вариабельной областью, которая содержит антигенсвязывающий сайт. Константная область может содержать области CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи и область CL легкой цепи.

[0082] Термин «каркасная область» или FR означает остатки вариабельной области, фланкирующие CDR. Остатки FR присутствуют, например, в химерных, гуманизированных, человеческих, доменных антителах, диателах, линейных антителах и биспецифических антителах. Остатки FR представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков гипервариабельной области или остатков CDR.

[0083] При использовании в данном документе термин «выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с TRGV9, по существу не содержит антител, которые не связываются с Vγ9; выделенное антитело, которое специфически связывается со второй мишенью (например, CD123), практически не содержит антител, которые не связываются со второй мишенью (например, CD123). Более того, выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

[0084] При использовании в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции в значительной степени однородных антител, то есть отдельные антитела в составе популяции являются идентичными, за исключением мутаций, происходящих по естественным причинам, которые могут присутствовать в небольших количествах. Моноклональные антитела изобретения можно получать с использованием гибридомного способа, технологии фагового дисплея, технологии клонирования генов одиночных лимфоцитов или способов рекомбинантной ДНК. Например, моноклональные антитела могут быть получены с помощью гибридомы, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного не относящегося к человеку животного, такого как трансгенная мышь или крыса, имеющего геном, содержащий человеческий трансген тяжелой цепи и трансген легкой цепи.

[0085] При использовании в данном документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к фрагменту антитела, такому как, например, диатело, фрагмент Fab, Fab', F(ab')2, Fv, стабилизированный дисульфидными связями фрагмент Fv (dsFv), $(dsFv)_2$, биспецифический dsFv (dsFv-dsFv'), стабилизированное дисульфидными связями диатело (ds-диатело), одноцепочечная молекула антитела (scFv), однодоменное антитело (sdAb), scFv-димер (двухвалентное антитело), мультиспецифическое антитело, образованное из части антитела, содержащей одну или более CDR, верблюжье однодоменное антитело, нанотело, доменное антитело, двухвалентное доменное антитело или любой другой фрагмент антитела, который связывается с антигеном, но не содержит полной структуры антитела. Антигенсвязывающий фрагмент обладает возможностью связывания с тем же антигеном, с которым связывается исходное антитело или исходный фрагмент антитела. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи, константную область легкой цепи и Fd-сегмент тяжелой цепи. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит Fab и F(ab').

[0086] Используемый в данном документе термин «одноцепочечное антитело» относится к стандартному для данной области техники одноцепочечному антителу, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, соединенные коротким пептидом размером от около 15 до около 20 аминокислот. При использовании в настоящем документе термин «однодоменное антитело» относится к стандартному для данной области однодоменному антителу, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи или которое содержит только вариабельную область тяжелой цепи.

[0087] В контексте данного документа термин « человеческое антитело» относится к антителу, продуцируемому человеком, или к антителу, имеющему аминокислотную последовательность, соответствующую антителу, продуцируемому человеком, продуцируемому любым способом, известным в данной области техники. Данное определение человеческого антитела включает интактные или полноразмерные антитела, их фрагменты и/или антитела, содержащие по меньшей мере один человеческий полипептид тяжелой и/или легкой цепи.

[0088] В контексте данного документа термин «гуманизированное антитело» относится к нечеловеческому антителу, которое модифицировано для увеличения гомологии последовательности по сравнению с антителом человека, так что антигенсвязывающие свойства антитела сохраняются, но его антигенность в человеческом теле уменьшается.

[0089] При использовании в данном документе термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором аминокислотная последовательность молекулы иммуноглобулина получена из двух или более видов. Вариабельная область легкой и тяжелой цепей часто соответствует вариабельной области антитела, полученного от одного вида млекопитающего (например, мыши, крысы, кролика и т. д.), имеющего необходимые специфичность, аффинность и способность, в то время как константные области соответствуют последовательностям антитела, полученного от другого вида млекопитающего (например, человека), для предотвращения возникновения иммунного ответа у данного вида.

[0090] В контексте данного документа термин «мультиспецифическое антитело» относится к антителу, которое содержит множество последовательностей вариабельного домена иммуноглобулина, причем первая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания к первому эпитопу, а вторая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются или по существу не перекрываются. В варианте осуществления первый и второй эпитопы расположены на различных антигенах, например на различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В варианте осуществления мультиспецифическое антитело содержит третий, четвертый или пятый вариабельный домен иммуноглобулина. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой молекулу биспецифического антитела, молекулу триспецифического антитела или молекулу тетраспецифического антитела.

[0091] При использовании в данном документе термин «биспецифическое антитело» относится к мультиспецифическому антителу, которое связывает не более двух эпитопов или двух антигенов. Биспецифическое антитело характеризуется последовательностью первого вариабельного домена иммуноглобулина, обладающей специфичностью связывания в отношении первого эпитопа (например, эпитопа на антигене TRGV9), и последовательностью второго вариабельного домена иммуноглобулина, обладающей специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В варианте осуществления первый и второй эпитопы расположены на различных антигенах, например на различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В варианте осуществления биспецифическое антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания к первому эпитопу, а также последовательность вариабельного домена тяжелой цепи, и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которая обладают специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления биспецифическое антитело содержит полуантитело или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания к первому эпитопу, и полуантитело или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления биспецифическое антитело содержит scFv или его фрагмент, имеющий специфичность связывания к первому эпитопу, и scFv или его фрагмент, имеющий специфичность связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на CD123. В варианте осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на CD33. В варианте осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на TRBC1. В одном варианте осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на BCMA. В одном варианте

осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на PSMA. В одном варианте осуществления первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, EGFR, HER-2, CD19, CD20, CD3 и/или других ассоциированных с раком иммунных супрессорах или поверхностных антигенах.

[0092] При использовании в данном документе термин «полуантитело» означает одну тяжелую цепь иммуноглобулина, связанную с одной легкой цепью иммуноглобулина. Типовое полуантитело проиллюстрировано в SEQ ID NO:17. Специалисту в данной области будет понятно, что полуантитело может включать фрагмент антитела и может также иметь антигенсвязывающий домен, состоящий из одного вариабельного домена, например, происходящего от представителей семейства верблюжьих.

[0093] При использовании в данном документе термин «TRGV9» относится к полипептиду, способному образовывать Т-клеточный рецептор при экспрессии на поверхности γδ Т-клеток. TRGV9-экспрессирующие γδ Т-клетки относятся к первым Т-клеткам, которые развиваются в плоде человека и являются преобладающим подмножеством γδ Т-клеток в здоровых взрослых клетках периферической крови. Термин «TRGV9» включает любой вариант, изоформу и видовой гомолог TRGV9, который естественным образом экспрессируется клетками (включая Т-клетки) или который может экспрессироваться на клетках, трансфицированных генами или кДНК, кодирующей полипептид. В конкретных вариантах осуществления TRGV9 представляет собой TRGV9 человека. Иллюстративная аминокислотная последовательность TRGV9 человека представлена в GenBank под номером доступа NG_001336.2. Иллюстративный TRGV9 человека также представлен на Фиг. 27A и SEQ ID NO:789.

[0094] Термин «CD123» относится к молекуле, присутствующей на клетках, которая помогает передавать сигнал интерлейкина-3, представляющего собой растворимый цитокин, играющий важную роль в иммунной системе. CD123 также может называться «рецептором интерлейкина-3». Рецептор относится к семейству цитокиновых рецепторов I типа и представляет собой гетеродимер с уникальной альфа-цепью в паре с общей бета-субъединицей (бета с или CD131). Рецептор CD123 находится на плюрипотентных клетках-предшественниках и может индуцировать фосфорилирование тирозина внутри клетки и стимулировать пролиферацию и дифференциацию в гемопоэтических клеточных линиях. CD123 может также экспрессироваться в подтипах острого миелоидного лейкоза (AML). Термин «CD123» включает любой вариант, изоформу и видовой гомолог CD123, который естественным образом экспрессируется клетками (включая Т-клетки) или который может экспрессироваться на клетках, трансфицированных генами или кДНК, кодирующей эти полипептиды, и, если не указано иное, в конкретных вариантах осуществления «CD123» представляет собой человеческий CD123. Аминокислотная последовательность человеческого CD123 представлена в GenBank под учетным номером AY789109.1.

[0095] Термин «CD33» относится к однопроходному трансмембранному гликопротеину массой 67 кДа и является членом семейства связывающих сиаловую кислоту иммуноглобулиноподобных лектинов (Siglec). Хотя его точная биологическая функция неясна, у нормальных индивидуумов он в основном считается антигеном миелоидной дифференцировки, имеющим низкую экспрессию в миелоидных клетках-предшественниках, нейтрофилах и макрофагах и высокий уровень экспрессии в циркулирующих моноцитах и дендритных клетках. CD33 был обнаружен на бластах и лейкозных стволовых клетках у 85-90% пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML). Термин «CD33» при отсутствии особых указаний включает в себя любой вариант, изоформу и видовой гомолог CD33, который в природе экспрессируется клетками или который может экспрессироваться на клетках, трансфицированных генами или кДНК, кодирующей эти

полипептиды, «CD33» представляет собой человеческий CD33. Аминокислотная последовательность человеческого CD33 представлена в GenBank под учетным номером BC028152.1.

[0096] Используемый в данном документе термин «антитело, которое специфически связывается» с мишенью, относится к антителу, которое связывается с мишенью с KD 1×10^{-7} M или менее, например, 1×10^{-8} M или менее, 5×10^{-9} M или менее, 1×10^{-9} M или менее, 5×10^{-10} M или менее, или 1×10^{-10} M или менее. В конкретных вариантах осуществления мишень представляет собой человеческую мишень. Мишенью может быть, например, TRGV9, CD123, CD33, TRBC1, BCMA или PSMA.

[0097] Термин «KD» относится к константе диссоциации, получаемой из отношения Kd к Ka (т. е. Kd/Ka), и выражается в молярной концентрации (M). Значения KD для антител можно определять с помощью способов данной области техники, относящихся к настоящему описанию. Например, KD антитела может быть определена с помощью поверхностного плазмонного резонанса, например, с помощью системы биосенсоров, например, системы Biacore®, или с использованием технологии интерферометрии биослоев, например, системы Octet RED96. Чем меньше значение KD антитела, тем выше аффинность, с которой антитело связывается с целевым антигеном.

[0098] В одном аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является однодоменным антителом или нанотелом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой гуманизированное антитело.

[0099] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлено антитело к TRGV9, содержащее область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее область VH любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее область VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее область VH любого из антител, описанных в данном документе, и область VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого из антител, описанных в данном документе; и VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 любого из антител, описанных в данном документе. Репрезентативные аминокислотные последовательности VH и VL, включая аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к TRGV9, предложенных в данном документе, приведены в перечне последовательностей, а также в таблицах 1–39.

[00100] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен,

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

[00101] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL любого из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит область VH любого из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит область VL любого из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит область VH и область VL любого из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител к TRGV9, описанных в данном документе. Репрезентативные аминокислотные последовательности VH и VL, включая аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антител к TRGV9, предложенных в данном документе, приведены в перечне последовательностей, а также в таблицах 1–39.

[00102] В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, имеет область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, имеет область VH антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, имеет область VL антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, имеет область VH и область VL антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, имеет CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, имеет CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к CD123, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD123, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к CD123, предложенного в данном документе.

[00103] В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL антитела к CD33, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет область VH антитела к CD33, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет область VL антитела к CD33, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет область VH и область VL антитела к CD33, предложенного в данном

документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к CD33, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к CD33, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к CD33, предложенного в данном документе.

[00104] В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL антитела к TRBC1, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет область VH антитела к TRBC1, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет область VL антитела к TRBC1, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет область VH и область VL антитела к TRBC1, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к TRBC1, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к TRBC1, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к TRBC1, предложенного в данном документе.

[00105] В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 V и/или CDR3 VL антитела к BCMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет область VH антитела к BCMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет область VL антитела к BCMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет область VH и область VL антитела BCMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, и CDR3 VH антитела к BCMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет CDR1 VL, CDR2 VL, и CDR3 VL антитела к BCMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к BCMA, предложенного в данном документе.

[00106] В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой PSMA. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL антитела к PSMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет область VH антитела к PSMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет область VL антитела к PSMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет область VH и область VL антитела PSMA, предложенного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, и CDR3 VH антитела к PSMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет CDR1 VL, CDR2 VL, и CDR3 VL антитела к PSMA, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA, предложенного в данном документе.

[00107] В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает TRGV9. В других вариантах осуществления TRGV9 присутствует на поверхности Т-клетки.

[00108] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 является химерным. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 является человеческим. В некоторых вариантах осуществления антитело TRGV9 является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой выделенное антитело к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к TRGV9, которое представляет собой интактное антитело.

[00109] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит легкую лямбда-цепь. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 способно связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 способно связывать по меньшей мере пять антигенов. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой квадриспецифическое антитело.

[00110] В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9 представляет собой функциональный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, является химерным. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий антиген TRGV9, представляет собой выделенный фрагмент, связывающий антиген TRGV9.

[00111] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой диатело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab'. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой $F(ab')_2$. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой фрагмент Fv. В некоторых

вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой дисульфид-стабилизированный фрагмент Fv (dsFv). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой $(dsFv)_2$. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифический dsFv (dsFv-dsFv'). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой дисульфид-стабилизированное диатело (ds-диатело). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой молекулу одноцепочечного антитела (scFv). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой однодоменное антитело (sdAb). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой димер scFv (двухвалентное диатело). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело, образованное из части антитела, содержащей одну или более CDR. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой верблюдизированное однодоменное антитело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой нанотело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой доменное антитело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой двухвалентное доменное антитело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой фрагмент антитела, который связывается с антигеном, но не содержит полной структуры антитела.

[00112] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой агонистическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 активирует Т-клетки. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой антагонистическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 инактивирует Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 блокирует активацию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 модулирует активность Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не активирует и не инактивирует активность γδ Т-клеток. В конкретном варианте осуществления Т-клетки представляют собой γδ Т-клетки.

[00113] В конкретных вариантах осуществления γδ Т-клетки представляют собой человеческие γδ Т-клетки. В конкретных вариантах осуществления предложено биспецифическое антитело, содержащее антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, в формате выступ-во-впадину. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, может быть включено в состав биспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9, представленное в данном документе, может быть включено в состав полиспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, предложенное в данном документе, содержит первый связывающий домен, содержащий антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, которое связывается с первым эпитопом TRGV9, и второй связывающий домен, содержащий антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, которое связывается со вторым эпитопом TRGV9, при этом первый эпитоп TRGV9 и второй эпитоп TRGV9 не являются одинаковыми. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе антитело к

TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с TRGV9. В определенных вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент не связывается с эпитопом Vδ2.

[00114] В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 приведены в соответствии с типовой системой нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления последовательности VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В данном документе предложены типовые группы из 6 CDR (VH CDR1–3 и VL CDR1–3) некоторых вариантов осуществления антител. Другие группы CDR также предусмотрены и входят в объем вариантов осуществления антител, предложенных в данном документе.

[00115] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_1 (TRGV9_1). В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165. В другом аспекте в настоящем документе

предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:166, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:168; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:170, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:171. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:172, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:174; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:175, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:176, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:177. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:179, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:700, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:701; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:184, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:186; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:187, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:188, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:189. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:190, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:191, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:192; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:193, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:194, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:195. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь,

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

[00116] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_2 (L7A5_2). В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:34. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:8. В одном аспекте в

настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:200, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:201. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:202, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:203, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:204; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:205, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:206, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:215, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:216; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:702, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:703; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:220, CDR2 VH, имеющую аминокислотную

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

[00117] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_3 (L7A5_3). В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:35. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:8. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:232, CDR2 VH, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:233, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:234; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:235, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:236, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:237. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:238, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:239, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:240; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:241, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:242, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:243. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:244, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:245, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:246; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:247, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:248, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:249. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:251, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:252; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:704, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:705; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:256, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:257, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:258; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:259, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:260, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:261. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:262, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:263, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:264; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:265, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:266, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:267. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность

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

[00118] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_4 (L7A5_4). В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:36. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:8. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, соответственно, из SEQ ID NO:8. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:268, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:269, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:271, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:273. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:274, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:275, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:276; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:277, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:278, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:279. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:280, CDR2 VH, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:281, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:282; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:283, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:284, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:285. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:287, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:288; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:706, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:707; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:292, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:293, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:294; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:295, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:296, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:297. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:298, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:299, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:300; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:301, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:302, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:303. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00119] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var17. В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var29. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:65. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:66. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:66. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:67. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:68. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:68. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:304, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:305, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:306; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:307, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:308, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:309. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:310, CDR2 VH, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:311, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:312; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:313, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:314, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:315. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:316, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:317, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:318; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:319, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:320, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:321. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:323, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:324; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:708, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:709; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:328, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:329, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:330; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:331, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:332, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:333. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:334, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:335, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:336; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:337, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:338, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:339. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:340, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:341, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:342; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:343, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:344, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:345. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:346, CDR2 VH, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:347, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:348; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:349, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:350, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:351. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:352, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:353, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:354; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:355, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:356, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:357. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:359, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:360; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:710, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:364, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:366; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:367, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:368, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:370, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:371, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:372; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:373, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:374, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:375. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую

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

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

[00120] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG3_B3_RN. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, SEQ ID NO:95. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:96. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:96. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:376, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:377, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:378; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:379, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:380, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:381. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:382, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:383, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:384; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:385, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:386, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:387. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:388, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:389, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:390; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:391, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:392, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:393. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:395, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:396; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:712, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:713; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:400, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:401, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:402; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:403, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:404, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:405. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:406, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:407, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:408; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:409, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:410, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:411. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:97.

[00121] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9B420. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3, имеющие

аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, SEQ ID NO:104. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:105. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:105. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:412, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:413, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:414; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:415, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:416, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:417. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:418, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:419, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:420; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:421, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:422, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:423. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:424, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:425, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:426; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:427, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:428, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:429. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:431, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:432; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:714, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:715; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:433, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:436, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:437, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:438; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:439, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:440, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:441. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:442, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:443, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:444; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:445, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:446, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:447. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106.

[00122] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_D08. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, SEQ ID NO:113. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:114. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:114. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, CDR2 VH,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:448, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:449, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:450; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:451, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:452, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:453. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:454, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:455, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:456; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:457, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:458, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:459. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:460, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:461, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:462; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:463, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:464, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:465. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:467, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:468; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:716, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:717; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:472, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:473, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:474; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:475, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:476, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:477. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:478, CDR2 VH,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:479, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:480; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:481, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:482, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:483. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116.

[00123] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_C12. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, SEQ ID NO:123. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:124. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:124. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH,

содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:484, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:485, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:486; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:487, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:488, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:489. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:490, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:491, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:492; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:493, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:494, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:495. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:496, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:497, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:498; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:499, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:500, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:501. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:503, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:504; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:718, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:719; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:508, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:509, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:510; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:511, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:512, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:513. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH,

содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:514, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:515, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:516; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:517, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:518, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:519. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126.

[00124] В одном аспекте предложенное в данном документе антитело к TRGV9 имеет аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P19_C03. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, SEQ ID NO:133. В одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, где указанное антитело содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, SEQ ID NO:134. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:134.

В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:520, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:521, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:522; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:523, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:524, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:525. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:526, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:527, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:528; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:529, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:530, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:531. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:532, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:533, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:534; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:535, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:536, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:537. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:539, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:540; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:720, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:721; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:544, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:545, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:546; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:547, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:548, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:549. В другом

аспекте в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, где антитело содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:550, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:551, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:552; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:553, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:554, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:555. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:135, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136.

[00125] В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности

CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

[00126] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело. В других вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом TRGV9, и второй домен, который связывается со вторым эпитопом TRGV9, причем первый эпитоп TRGV9 и второй эпитоп TRGV9 являются разными. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело дополнительно содержит третий связывающий домен, который связывается с мишенью, отличной от TRGV9. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит вариабельные области тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, а второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен антитела к TRGV9 не является однодоменным антителом или наноантителом. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен антитела к TRGV9 не является однодоменным антителом или наноантителом.

[00127] В конкретных вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит область VH и область VL. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является одноцепочечным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является однодоменным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является наноантителом. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 не является антителом VHH. В некоторых вариантах осуществления антитело TRGV9 не является антителом ламы. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит одноцепочечное антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит однодоменное антитело. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит наноантитело. В определенных вариантах

осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит антитело VHH. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9 не содержит антитело ламы.

[00128] В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:730, 731 и 732, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:733, 734 и 735, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:736, 737 и 738, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:739, 740 и 741, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:742, 743 и 744, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:745, 746 и 747, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:748, 749 и 750, соответственно. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:751. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:752. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:753. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:754. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:755. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:756. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело к TRGV9 не содержит домен VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:757.

[00129] В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность APNxGzYTbDF (SEQ ID NO:758), где x представляет собой Y или M, z представляет собой M или D, а b представляет собой I или L. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:758. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность GxTFzz (SEQ ID NO:761), где x представляет собой F, D или G, а z представляет собой S или N. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VH, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:761. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VL, содержащий VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность RxSQSz (SEQ ID NO:762), где x представляет собой A или S, а z представляет собой V

или L. В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее домен VL, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:761.

[00130] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит первую полярную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит последнюю полярную незаряженную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей мере один тирозин. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей мере 20 % гидрофобных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей мере две гидрофобные аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит по меньшей мере около 40 % гидрофобных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления VH CDR1 содержит первую полярную аминокислоту, последнюю полярную незаряженную аминокислоту, по меньшей мере один тирозин, по меньшей мере 20 % гидрофобных аминокислот, по меньшей мере две гидрофобные аминокислоты и по меньшей мере около 40 % гидрофобных аминокислот. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR1. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную аминокислоту в остатке 13. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 15. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит фенилаланин (F) или лейцин (L) в позиции 15. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную аминокислоту в позиции 14. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит лизин (K) или серин (S) в позиции 14. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит гидрофобную аминокислоту в позиции 2. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VH содержит гидрофобную аминокислоту в положении 3. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную предпоследнюю аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления VH CDR2 содержит полярную аминокислоту в остатке 13, гидрофобную аминокислоту в позиции 15, фенилаланин (F) или лейцин (L) в позиции 15, полярную аминокислоту в позиции 14, лизин (K) или серин (S) в позиции 14, гидрофобную аминокислоту в позиции 2 или 3 и полярную предпоследнюю аминокислоту. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR2. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 не содержит полярную заряженную аминокислоту в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 содержит гидрофобную или полярную заряженную аминокислоту в позиции 7. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 содержит полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 6. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 не содержит полярную заряженную аминокислоту в позиции 3, гидрофобную или полярную заряженную аминокислоту в позиции 7 и полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в позиции 6. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR3. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит полярную аминокислоту в позиции 4. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит первую аминокислоту, которая является полярной заряженной. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит полярную незаряженную или гидрофобную аминокислоту в положении 2. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит серин в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит полярную аминокислоту в положении 5. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит гидрофобную аминокислоту в положении 6. В некоторых вариантах осуществления VL CDR1 содержит полярную аминокислоту в позиции 4, первую аминокислоту, которая является полярной

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

[00131] В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3.

[00132] В некоторых вариантах осуществления антител к TRGV9, представленных в данном документе, CDR1 VH содержит по меньшей мере три полярные аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит по меньшей мере 40 % полярных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит глицин (G) в положении 1. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH не содержит полярную незаряженную аминокислоту в положении 2. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит полярную незаряженную аминокислоту в положении 3. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит треонин (T) или серин (S) в положении 3. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит гидрофобную аминокислоту в положении 4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит фенилаланин (F) или изолейцин (I) в положении 4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит полярную незаряженную аминокислоту в положении 5. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит треонин (T), серин (S) или аспарагин (N) в

положении 5. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит полярную аминокислоту в положении 6. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит кислую аминокислоту или полярную незаряженную аминокислоту в положении 6. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH не содержит полярную незаряженную аминокислоту в положении 7. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR1. В некоторых вариантах осуществления нумерация аминокислотных остатков приведена в соответствии с системой Chothia.

[00133] В некоторых вариантах осуществления антител к TRGV9, предложенных в данном документе, CDR2 VH не содержит заряженную аминокислоту в положении 1. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VH не содержит заряженную аминокислоту в положении 2. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VH содержит глицин (G), гидрофобную или полярную незаряженную аминокислоту в положении 2. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VH не содержит гидрофобную или полярно заряженную аминокислоту в положении 4. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VH не содержит гидрофобной или полярной незаряженной аминокислоты в последнем положении. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VH содержит глицин (G) или полярную незаряженную аминокислоту в последнем положении. Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR2. В некоторых вариантах осуществления нумерация аминокислотных остатков приведена в соответствии с системой Chothia.

[00134] В некоторых вариантах осуществления антител к TRGV9, предложенных в данном документе, CDR3 VH не содержит полярную заряженную аминокислоту в положении 1. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH не содержит полярную заряженную аминокислоту в положении 2. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH содержит глицин (G), тирозин (Y) или полярную незаряженную аминокислоту в положении 2. В некоторых вариантах осуществления VH CDR3 не содержит полярную незаряженную аминокислоту в позиции 3. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH содержит глицин (G), аспарагиновую кислоту (D) или гидрофобную аминокислоту в положении 3. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH не содержит полярную заряженную аминокислоту в положении 5. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH не содержит полярную заряженную аминокислоту в положении 6. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH содержит аспарагиновую кислоту (D) или гидрофобную аминокислоту в положении 6. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH содержит предпоследнюю гидрофобную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH не содержит полярную незаряженную аминокислоту в положении 7. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH содержит концевую аспарагиновую кислоту (D) или концевой аланин (A). Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VH CDR3. В некоторых вариантах осуществления нумерация аминокислотных остатков приведена в соответствии с системой Chothia.

[00135] В некоторых вариантах осуществления антител к TRGV9, предложенных в данном документе, CDR1 VL содержит серин (S) в положении 1. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит глутамин (G) или глутаминовую кислоту (E) в положении 2. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит полярную незаряженную аминокислоту в положении 3. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит серин (S) или аспарагин (N) в положении 3. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит гидрофобную аминокислоту в положении 4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит лейцин (L), валин (V) или изолейцин (I) в положении 4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит серин (S) или тирозин (Y) в положении 7. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VL содержит полярную незаряженную предпоследнюю аминокислоту. В некоторых

вариантах осуществления CDR1 VL содержит концевой тирозин (Y) или концевой лизин (K). Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VL CDR1. В некоторых вариантах осуществления нумерация аминокислотных остатков приведена в соответствии с системой Chothia.

[00136] В некоторых вариантах осуществления антител к TRGV9, предложенных в данном документе, CDR2 VL содержит гидрофобную аминокислоту в положении 2. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VL содержит аланин (A) или изолейцин (I) в положении 2. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VL содержит полярную концевую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VL содержит концевой серин (S) или концевой лизин (K). Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VL CDR2. В некоторых вариантах осуществления нумерация аминокислотных остатков приведена в соответствии с системой Chothia.

[00137] В некоторых вариантах осуществления антител к TRGV9, предложенных в данном документе, CDR3 VL не содержит полярную незаряженную аминокислоту в положении 1. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аргинин (R) или гидрофобную аминокислоту в положении 1. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL не содержит гидрофобную аминокислоту в положении 3. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аргинин (R) или полярную незаряженную аминокислоту в положении 3. В некоторых вариантах осуществления VL CDR3 не содержит полярную заряженную аминокислоту в положении 4. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит серин (S) или гидрофобную аминокислоту в положении 4. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит тирозин (Y) или пролин (P) в качестве предпоследней аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит гистидин (H) или пролин (P) в положении 5. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит концевой гистидин (H), концевой лизин (L) или концевой тирозин (Y). Также предусмотрена любая комбинация двух или более из вышеупомянутых структурных характеристик VL CDR3. В некоторых вариантах осуществления нумерация аминокислотных остатков приведена в соответствии с системой Chothia.

[00138] В другом аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность $GX_1TFX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO:777), где X_1 представляет собой F, D или G; X_2 представляет собой T, S, или N; X_3 представляет собой D, S, или N; И X_4 представляет собой H, N, или Y. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:777. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH, содержащее CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность PGX_1G (SEQ ID NO:778), где X_1 представляет собой D или S. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:778. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH, содержащую CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность $X_1GX_2YTX_3D$ (SEQ ID NO:779), где X_1 представляет собой Y или M, X_2 представляет собой D или M, а X_3 представляет собой I или L. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:779. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность $SQSX_1LYSSNX_2X_3$ (SEQ ID NO:780), где X_1 представляет собой L или V, X_2 представляет собой Q или N, а X_3 представляет собой K или KNY. В еще

одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:780.

[00139] В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность $GX_1TFX_2X_3X_4$ (SEQ ID NO:777), где X_1 представляет собой F, D или G; X_2 представляет собой T, S, или N; X_3 представляет собой D, S, или N; и X_4 представляет собой H, N или Y. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO:178. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO:394. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO:430. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO:466. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO:502. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность PGX_1G (SEQ ID NO:778), где X_1 представляет собой D или S. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность $X_1GX_2YTX_3D$ (SEQ ID NO:779), где X_1 представляет собой Y или M, X_2 представляет собой D или M, а X_3 представляет собой I или L. В еще одном аспекте в данном документе предложено антитело к TRGV9, содержащее VL, содержащее CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL. В одном варианте осуществления VL CDR1 содержит аминокислотную последовательность $SQSX_1LYSSNX_2X_3$ (SEQ ID NO:780), где X_1 представляет собой L или V, X_2 представляет собой Q или N, а X_3 представляет собой K или KNY. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434. В некоторых вариантах осуществления CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В некоторых вариантах осуществления CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543.

[00140] В другом аспекте предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее антитело к TRGV9, представленное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело. В одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, где антитело содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, где антитело содержит CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, где антитело содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, где антитело содержит VH антитела к

TRGV9, предложенного в данном документе. В одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, где антитело содержит VL антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, где антитело содержит VH и VL антитела к TRGV9, предложенного в данном документе.

[00141] В одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень не является антигеном к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень не является эпитопом TRGV9.

[00142] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_1 (TRGV9_1). В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, VL, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:166, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:168; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:170, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:171. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:172, CDR2 VH,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:174; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:175, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:176, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:177. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:179, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:700, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:701; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:184, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:186; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:187, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:188, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:189. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:190, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:191, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:192; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:193, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:194, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:195. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24. В некоторых вариантах осуществления

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

[00143] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_2 (TRGV9_2). В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, VL, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL,

CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:200, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:201. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:202, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:203, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:204; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:205, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:206, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:215, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:216; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:702, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:703; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:220, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:221, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:222; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:223, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:224, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:225. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH,

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

[00144] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_3 (TRGV9_3). В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, VL, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:232, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:233, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:234; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:235, CDR2 VL,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:236, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:237. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:238, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:239, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:240; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:241, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:242, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:243. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:244, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:245, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:246; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:247, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:248, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:249. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:251, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:252; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:250, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:704, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:705; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:253, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:254, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:255. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:256, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:257, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:258; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:259, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:260, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:261. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:262, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:263, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:264; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:265, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:266, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:267. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную

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

[00145] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL L7A5_4 (TRGV9_4). В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, VL, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33; и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:268, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:269, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:271, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:273. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:274, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:275, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:276; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:277, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:278, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:279. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:280, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:281, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:282; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:283, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:284, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:285. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:287, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:288; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:286, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:706, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:707; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:289, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:290, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:291. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:292, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:293, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:294; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:295, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:296, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:297. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:298, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:299, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:300; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:301, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:302, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:303. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:36, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

[00146] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var17. В одном варианте осуществления первый связывающий

домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность VH и VL TRGV9Ab_var29. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:304, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:305, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:306; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:307, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:308, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:309. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:310, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:311, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:312; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:313, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:314, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:315. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:316, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:317, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:318; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:319, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:320, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:321. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:323, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:324; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:322, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:708, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:709; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:325, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:326, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:327. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:328, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:329, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:330; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:331, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:332, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:333. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:334, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:335, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:336; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:337, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:338, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:339. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:340, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:341, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:342; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:343, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:344, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:345. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:346, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:347, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:348; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:349, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:350, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:351. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:352, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:353, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:354; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:355, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:356, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:357. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:359, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:360; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:358, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:710, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:361, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:362, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:363. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:364, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:365, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:366; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:367, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:368, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:369. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:370, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:371, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:372; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:373, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:374, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:375. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен

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

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

[00147] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9_B3_RN. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:376, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:377, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:378; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:379, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:380, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:381. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:382, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:383, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:384; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:385, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:386, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:387. В одном варианте осуществления первый

связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:388, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:389, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:390; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:391, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:392, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:393. . В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:395, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:396; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:394, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:712, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:713; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:397, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:398, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:399. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:400, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:401, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:402; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:403, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:404, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:405. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:406, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:407, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:408; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:409, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:410, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:411. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:95, и VL, содержащую аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:96. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:97.

[00148] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9B420. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую VH CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VH CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, VL CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, и VL CDR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:412, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:413, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:414; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:415, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:416, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:417. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:418, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:419, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:420; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:421, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:422, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:423. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:424, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:425, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:426; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:427, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:428, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:429. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:430, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:431, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:432; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:430, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:714, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:715; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:433, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:434, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:435. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:436, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:437, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:438; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:439, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:440, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:441. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:442, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:443, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:444; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:445, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:446, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:447. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:104, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:105. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:106.

[00149] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_D08. В одном варианте осуществления первый

связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:448, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:449, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:450; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:451, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:452, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:453. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:454, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:455, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:456; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:457, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:458, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:459. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:460, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:461, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:462; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:463, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:464, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:465. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:467, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:468; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:466, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:716, и CDR3 VH, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:717; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:469, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:470, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:471. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:472, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:473, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:474; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:475, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:476, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:477. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:478, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:479, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:480; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:481, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:482, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:483. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:114. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO:115, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116.

[00150] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P18_C12. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:484, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:485, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:486; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:487, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:488, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:489. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:490, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:491, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:492; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:493, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:494, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:495. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:496, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:497, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:498; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:499, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:500, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:501. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:503, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:504; и (ii) VL,

содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:502, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:718, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:719; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:505, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:506, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:508, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:509, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:510; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:511, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:512, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:513. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:514, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:515, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:516; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:517, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:518, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:519. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен

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

[00151] В одном варианте осуществления полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе, первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит аминокислотную последовательность VH и VL VG9SB10SC1087_P19_C03. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:520, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:521, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:522; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:523, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:524, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:525. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:526, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:527, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:528; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:529, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:530, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:531. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:532, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:533, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:534; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:535, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:536, и CDR3 VL,

имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:537. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:539, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:540; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:538, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:720, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:721; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:544, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:545, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:546; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:547, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:548, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:549. В одном варианте осуществления первый связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:550, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:551, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:552; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:553, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:554, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:555. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:133, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую

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

[00152] В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления

аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

[00153] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен связывает антиген TRGV9. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен связывает эпитоп TRGV9. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена TRGV9. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа TRGV9. В некоторых вариантах осуществления область VH и область VL первого связывающего домена образуют сайт для связывания антигена TRGV9. В некоторых вариантах осуществления область VH и область VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа TRGV9. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена TRGV9. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа TRGV9.

[00154] В некоторых вариантах осуществления TRGV9 присутствует на поверхности клетки. В конкретном варианте осуществления TRGV9 присутствует на поверхности Т-клетки. В конкретном варианте осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[00155] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является CD123. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В одном варианте осуществления второй

связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, VH CDR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В одном варианте осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:556, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:557, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:558; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:559, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:560, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:561. В одном варианте осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:562, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:563, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:564; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:565, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:566, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:567. В одном варианте осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:568, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:569, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:570; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:571, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:572, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:573. В одном варианте осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:575, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:576; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:578, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:579. В одном варианте осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:574, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:722, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:723; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:578, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:579. В одном варианте осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:580, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:581, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:582; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:583, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:584, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:585. В одном варианте осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:586, CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO:587, и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:588; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:589, CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:590, и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:591. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:25, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:26. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:18.

[00156] Полиспецифическое антитело к TRGV9xCD123 может содержать первый связывающий домен, содержащий любое предложенное в данном документе антитело к TRGV9. Полиспецифическое антитело к TRGV9xCD123 может дополнительно содержать второй связывающий домен, содержащий любое антитело к CD123, включая любое антитело к CD123, предложенное в данном документе.

[00157] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является CD33. В одном варианте осуществления второй мишенью является домен C2 CD33, второй мишенью является V-домен CD33. В одном варианте осуществления

полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:37, 38, 39, 40, 41 и 42, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:592, 593, 594, 595, 596 и 597, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:598, 599, 600, 601, 602 и 603, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:604, 605, 606, 607, 608 и 609, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:610, 611, 612, 613, 614 и 615, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:616, 617, 618, 619, 620 и 621, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD33, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:622, 623, 624, 625, 626 и 627, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен,

который связывает CD33, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:43. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:44. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:43, и VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:44. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:47. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:48. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:47, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:48. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD33, имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:45.

[00158] Дополнительные антитела к CD33, которые можно использовать для полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, включают AMG330 и AMG673 (Amgen; Friedrich et al., 2014), AMV564 (Amphivena; патент США № 9803029), IMGN779 (Immunogen; патент США № 9359442), BI836858 (Boehringer Ingelheim; Vasu et al., 2016), Актимаб (Actinium Pharma), гемтузумаб (Godwin, Gale, & Walter, 2017), и SGN33A (Seattle Genetics). В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из AMG330. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из AMG673. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из AMV564. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из IMGN779. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из BI836858. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из актимаба. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33,

содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из гентузимаба. В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD33, содержит CDR1-3 VH и CDR1-3 VL из SGN33A.

[00159] Полиспецифическое антитело к TRGV9xCD33 может содержать первый связывающий домен, содержащий любое предложенное в данном документе антитело к TRGV9. Полиспецифическое антитело к TRGV9xCD33 может дополнительно содержать второй связывающий домен, содержащий любое антитело к CD33, включая любое антитело к CD33, предложенное в данном документе.

[00160] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является TRBC1. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает TRBC1, содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает TRBC1, содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56. В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает TRBC1, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:49, 50, 51, 52, 53 и 54, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:628, 629, 630, 631, 632 и 633, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:634, 635, 636, 637, 638 и 639, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:640, 641, 642, 643, 644, 645, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:646, 647, 648, 649, 650 и 651, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:652, 653, 654, 655, 656 и 657, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с TRBC1, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:658, 659, 660, 661, 662 и 633, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает

TRBC1, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:59. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:59. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:55. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:56. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:55, и VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:56. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:58. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:59. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:58, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:59. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает TRBC1, имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:57.

[00161] Полиспецифическое антитело к TRGV9xTRBC1 может содержать первый связывающий домен, содержащий любое предложенное в данном документе антитело к TRGV9. Полиспецифическое антитело к TRGV9xTRBC1 может дополнительно содержать второй связывающий домен, содержащий любое антитело к TRBC1, включая любое антитело к TRBC1, предложенное в данном документе.

[00162] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является BCMA. В одном варианте осуществления второй связывающий домен связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:143. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, содержит

VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:144. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:143; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:144. В одном варианте осуществления второй связывающий домен связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:143; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:144. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:137, 138, 139, 140, 141 и 142, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:664, 665, 666, 667, 668 и 669, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:670, 671, 672, 673, 674 и 675, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:676, 677, 678, 679, 680 и 681, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:682, 683, 684, 685, 686 и 687, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:688, 689, 690, 691, 692 и 693, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с BCMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:694, 695, 696, 697, 698 и 699, соответственно. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:143. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:144. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:143, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:144. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:146. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:147. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:146, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:147. В определенных вариантах осуществления второй связывающий

домен, который связывает BCMA, имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:148. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:149. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:143. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:144. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:143, и VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:144. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:146. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:147. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:146, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:147. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:145. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:148. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает BCMA, имеет аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:149.

[00163] Полиспецифическое антитело к TRGV9xBCMA может содержать первый связывающий домен, содержащий любое предложенное в данном документе антитело к TRGV9. Полиспецифическое антитело к TRGV9xBCMA может дополнительно содержать второй связывающий домен, содержащий любое антитело к BCMA, включая любое антитело к BCMA, предложенное в данном документе.

[00164] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, второй мишенью является PSMA. В одном варианте осуществления второй связывающий домен связывается с PSMA.

[00165] В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:775. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, содержит VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:776. В некоторых вариантах осуществления второй

связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из SEQ ID NO:775; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из SEQ ID NO:776. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с PSMA, имеет CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:783, 784, 785, 786, 787 и 788, соответственно. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:775. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:776. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:775, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:776. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:781. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:782. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:781, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:782. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:775. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:776. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет VH, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:775, и VL, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:776. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:781. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:782. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает PSMA, имеет тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:781, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:782.

[00166] Полиспецифическое антитело к TRGV9xPSMA может содержать первый связывающий домен, содержащий любое предложенное в данном документе антитело к TRGV9. Полиспецифическое антитело к TRGV9xPSMA может дополнительно содержать второй связывающий домен, содержащий любое антитело к PSMA, включая любое антитело к PSMA, предложенное в данном документе.

[00167] В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с

системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает TRGV9, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает вторую мишень, приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

[00168] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит L7A5_1 (TRGV9_1). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит L7A5_2 (TRGV9_2). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит L7A5_3 (TRGV9_3). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит L7A5_4 (TRGV9_4). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит CDR1-3 VH или CDR1-3 VL из L7A5_1 (TRGV9_1). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит CDR1-3 VH или CDR1-3 VL из L7A5_2 (TRGV9_2). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит CDR1-3 VH или CDR1-3 VL из L7A5_3 (TRGV9_3). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит CDR1-3 VH или CDR1-3 VL из L7A5_4 (TRGV9_4). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 не содержит второе связывающее плечо, которое связывает CD123.

[00169] В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен связывает антиген второй мишени. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен связывает эпитоп второй мишени. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен специфически связывается со второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен специфически связывает антиген второй мишени. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен специфически связывается с эпитопом второй мишени. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена второй мишени. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа второй мишени. В некоторых вариантах осуществления область VH и область VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена второй мишени. В некоторых вариантах осуществления область VH и область VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа второй мишени. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена второй мишени. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа второй мишени.

[00170] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере пять антигенов. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 способен связывать по меньшей мере пять антигенов.

[00171] В некоторых вариантах осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень экспрессируется клеткой-мишенью. В некоторых вариантах

осуществления полиспецифических антител к TRGV9, представленных в данном документе, вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В конкретном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой нежелательную клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень, экспрессирующая вторую мишень, погибает, когда полиспецифическое антитело к TRGV9 связывается с TRGV9 на поверхности Т-клетки и второй мишени. В конкретном варианте осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[00172] В некоторых вариантах осуществления первая тяжелая цепь (HC1) содержит CDR1-3 VH, которая связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления первая легкая цепь (LC1) содержит CDR1-3 VL, которая связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления CDR1-3 VH HC1 и CDR1-3 VL LC1 образуют сайт связывания для TRGV9. В некоторых вариантах осуществления сайт связывания специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления вторая тяжелая цепь (HC2) содержит CDR1-3 VH, которая связывается со второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления вторая легкая цепь (LC2) содержит CDR1-3 VL, которая связывается со второй мишенью. В некоторых вариантах осуществления CDR1-3 VH HC2 и CDR1-3 VL LC2 образуют сайт связывания для второй мишени. В некоторых вариантах осуществления сайт связывания специфически связывается со второй мишенью. В определенных вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антиген-мишень находится на поверхности второй клетки-мишени.

[00173] В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В одном варианте клетка-мишень представляет собой дендритную клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой NK-клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой стволовую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой предшественник стволовой клетки. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой моноцит. В одном варианте клетка-мишень представляет собой макрофаг. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой гранулоцит. В одном варианте клетка-мишень представляет собой тромбоцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эритроцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эндотелиальную клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эпителиальную клетку. В одном варианте клетка-мишень представляет собой патоген. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой клетку крови. В одном варианте клетка-мишень представляет собой миелоидную клетку.

[00174] В одном варианте осуществления второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В определенных вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой раковый антиген.

[00175] В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В конкретном варианте вторая мишень находится на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой антиген на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген, опухолеассоциированный антиген или неоантиген.

[00176] В другом аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления антиген на поверхности раковой клетки представляет собой неоантиген. В определенных вариантах осуществления первый связывающий домен биспецифического антитела специфически связывает TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение раковой клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах осуществления предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена.

[00177] В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PSMA. Связывание полиспецифического антитела к TRGV9 с TRGV9, находящимся на поверхности Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, может, например, приводить к уничтожению раковой клетки.

[00178] В некоторых вариантах осуществления антитела к TRGV9 или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом раковой клетки.

[00179] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой PSMA.

[00180] В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене раковой клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на опухоли. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен

на TRGV9, а второй эпитоп расположен на опухолеспецифическом антигене. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на опухолеассоциированном антигене. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на неоантигене.

[00181] В некоторых вариантах осуществления раковая клетка представляет собой клетку рака надпочечников, рака анального канала, рака аппендикса, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, рака желчного пузыря, гестационной трофобластической болезни, рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, рака кишечника, рака почки, лейкоза, рака печени, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, множественной миеломы, нейроэндокринной опухоли, неходжкинской лимфомы, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака придаточной пазухи, рака кожи, саркомы мягких тканей, рака позвоночника, рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака матки, рака эндометрия, рака влагалища или рака вульвы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак надпочечников, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак желчного пузыря, гестационную трофобластическую болезнь, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, рак кишечника, рак почки, лейкоз, рак печени, рак легкого, меланому, мезотелиому, множественную миелому, нейроэндокриннкю опухоль, неходжкинскую лимфому, рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак придаточной пазухи, рак кожи, саркому мягких тканей, рак позвоночника, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак эндометрия, рак влагалища или рак вульвы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак надпочечников. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак анального канала. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак аппендикса. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак желчных протоков. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак кости. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак головного мозга. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак желчного пузыря. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой гестационную трофобластическую болезнь. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак кишечника. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой лейкоз. В

некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой нейроэндокринную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак ротовой полости. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак придаточной пазухи. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак кожи. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой саркому мягких тканей или рак спинного мозга. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичка. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак горла. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак матки, рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак влагалища. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак вульвы.

[00182] В некоторых вариантах осуществления рак надпочечников представляет собой адренокортикальную карциному (ACC), рак коры надпочечников, феохромоцитому или нейробластому.

[00183] В некоторых вариантах осуществления рак анального канала представляет собой плоскоклеточную карциному, клоакогенную карциному, аденокарциному, базальноклеточную карциному или меланому.

[00184] В некоторых вариантах осуществления рак аппендикса представляет собой нейроэндокринную опухоль (NET), муцинозную аденокарциному, бокаловидно-клеточный карциноид, аденокарциному кишечного типа или перстневидно-клеточную аденокарциному.

[00185] В некоторых вариантах осуществления рак желчных протоков представляет собой рак внепеченочных желчных протоков, аденокарциному, рак холангиол, рак междольковых протоков, рак дистальных желчных протоков или рак внутрипеченочных желчных протоков.

[00186] В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой переходно-клеточную карциному (TCC), папиллярную карциному, плоскую карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному или саркому.

[00187] В некоторых вариантах осуществления рак кости представляет собой первичный рак кости, саркому, остеосаркому, хондросаркому, саркому, фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, гигантоклеточную опухоль кости, хордому или метастатический рак кости.

[00188] В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой астроцитому, глиому ствола головного мозга, глиобластому, менингиому, эпендимому, олигодендроглиому, смешанную

глиому, карциному гипофиза, аденому гипофиза, краниофарингиому, опухоль зародышевых клеток, опухоль пинеальной области, медуллобластому или первичную лимфому ЦНС.

[00189] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой аденокарциному молочной железы, инвазивный рак молочной железы, неинвазивный рак молочной железы, саркому молочной железы, метапластическую карциному, аденокистозную карциному, филлодную опухоль, ангиосаркому, HER2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы или воспалительный рак молочной железы.

[00190] В некоторых вариантах осуществления рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному или аденокарциному.

[00191] В некоторых вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальную аденокарциному, первичную колоректальную лимфому, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркому, карциноидную опухоль, муцинозную аденокарциному, перстневидно-клеточную аденокарциному, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта или меланому.

[00192] В некоторых вариантах осуществления рак пищевода представляет собой аденокарциному или плоскоклеточную карциному.

[00193] В некоторых вариантах осуществления рак желчного пузыря представляет собой аденокарциному, папиллярную аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному или саркому.

[00194] В некоторых вариантах осуществления гестационная трофобластическая болезнь (GTD) представляет собой пузырный занос, гестационную трофобластическую неоплазию (GTN), хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарной площадки (PSTT) или эпителиоидную трофобластическую опухоль (ETT).

[00195] В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи представляет собой рак гортани, рак носоглотки, рак гортаноглотки, рак полости носа, рак придаточных пазух носа, рак слюнной железы, рак ротовой полости, рак ротоглотки или рак миндалин.

[00196] В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина, нодулярный склероз, смешанноклеточную, лимфоцитарную, лимфоцитарно-истощенную или нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием (NLPHL).

[00197] В некоторых вариантах осуществления рак кишечника представляет собой рак тонкой кишки, рак тонкого кишечника, аденокарциному, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, карциноидные опухоли или лимфому.

[00198] В некоторых вариантах осуществления рак почки представляет собой почечно-клеточную карциному (RCC), светлоклеточную RCC, папиллярную RCC, хромофобную RCC, RCC собирающих протоков, RCC неуточненной локализации, переходно-клеточную карциному, уротелиальный рак, карциному почечной лоханки или почечную саркому.

[00199] В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз (HCL) или миелодиспластический синдром (MDS). В конкретном варианте осуществления лейкоз представляет собой AML.

[00200] В некоторых вариантах осуществления рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC), фиброламеллярную HCC, холангиокарциному, ангиосаркому или метастазы в печень.

[00201] В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную карциному, комбинированную мелкоклеточную карциному, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, крупноклеточную недифференцированную карциному, легочный узелок, метастатический рак легкого, аденосквамозную карциному, крупноклеточную нейроэндокринную карциному, карциному легкого по типу карциномы слюнных желез, карциноид легкого, мезотелиому, саркоматоидную карциному легкого или злокачественную зернистоклеточную опухоль легкого.

[00202] В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой поверхностно распространяющуюся меланому, нодулярную меланому, акральную лентигинозную меланому, меланому типа злокачественного лентиго, амеланотическую меланому, десмопластическую меланому, меланому глаза или метастатическую меланому.

[00203] В некоторых вариантах осуществления мезотелиома представляет собой мезотелиому плевры, мезотелиому брюшины, мезотелиому перикарда или мезотелиому яичка.

[00204] В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой активную миелому или вялотекущую миелому.

[00205] В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы или нейроэндокринную опухоль легкого.

[00206] В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфобластную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны, MALT-лимфому, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, лимфому Беркитта, хронический лимфолейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), Т-лимфобластный лейкоз/лимфому из клеток-предшественников, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых (ATLL), волосатоклеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), мантийно-клеточную лимфому (MCL), лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфому из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), нодулярную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфоплазмоцитарную лимфому, В-клеточную неходжкинскую лимфому, Т-клеточную неходжкинскую лимфому, лимфому из натуральных киллеров, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Алибера-Базэна, синдром Сезари, первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), системную ALCL, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа (EATL), или гепатолиенальную гамма/дельта Т-клеточную лимфому.

[00207] В конкретном варианте осуществления злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому (ММ). В другом конкретном варианте осуществления злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой острый В-лимфобластный лейкоз. В других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую

лимфому (NHL). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина.

[00208] В некоторых вариантах осуществления рак ротовой полости представляет собой плоскоклеточную карциному, веррукозную карциному, карциномы малых слюнных желез, лимфому, доброкачественную опухоль полости рта, эозинофильную гранулему, фиброму, зернистоклеточную опухоль, каратоакантому, лейомиому, остеохондрому, липому, шванному, нейрофиброму, папиллому, остроконечную кондилому, бородавчатую ксантому, пиогенную гранулему, рабдомиому, одонтогенные опухоли, лейкоплакию, эритроплакию, плоскоклеточный рак губы, базальноклеточный рак губы, рак ротовой полости, рак десен или рак языка.

[00209] В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой эпителиальный рак яичников, муцинозный эпителиальный рак яичников, эндометриоидный эпителиальный рак яичников, светлоклеточный эпителиальный рак яичников, недифференцированный эпителиальный рак яичников, пограничные опухоли яичника, первичную перитонеальную карциному, рак фаллопиевых труб, герминомы, тератому, дисгерминому, герминогенный рак яичников, опухоль энтодермального синуса, опухоли стромы полового тяжа, опухоль стромы полового тяжа и гонад, опухоль стромы яичника, гранулезоклеточную опухоль, гранулезотекаклеточную опухоль, опухоль Сертоли-Лейдига, саркому яичника, карциносаркому яичника, аденосаркому яичника, лейомиосаркому яичника, фибросаркому яичника, опухоль Крукенберга или кисту яичника.

[00210] В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой рак экзокринной части поджелудочной железы, рак эндокринной части поджелудочной железы или аденокарциному поджелудочной железы, опухоль из островковых клеток или нейроэндокринную опухоль.

[00211] В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой аденокарциному предстательной железы, саркому предстательной железы, переходно-клеточную карциному, мелкоклеточную карциному или нейроэндокринную опухоль.

[00212] В некоторых вариантах осуществления рак придаточной пазухи представляет собой плоскоклеточную карциному, слизисто-клеточную карциному, аденоидно-кистозно-клеточную карциному, ацино-клеточную карциному, недифференцированную синоназальную карциному, рак полости носа, рак околоносовых пазух, рак верхнечелюстной пазухи, рак решетчатой пазухи или рак носоглотки.

[00213] В некоторых вариантах осуществления рак кожи представляет собой базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, меланому, карциному из клеток Меркеля, саркому Капоши (KS), актинический кератоз, лимфому кожи или кератоакантому.

[00214] В некоторых вариантах осуществления рак мягких тканей представляет собой ангиосаркому, дерматофибросаркому, эпителиоидную саркому, саркому Юинга, фибросаркому, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, дедифференцированную липосаркому (DL), миксоидную/круглоклеточную липосаркому (MRCL), высокодифференцированную липосаркому (WDL), злокачественную фиброзную гистиоцитому, нейрофибросаркому, рабдомиосаркому (RMS) или синовиальную саркому.

[00215] В некоторых вариантах осуществления рак позвоночника представляет собой метастатическую опухоль позвоночника.

[00216] В некоторых вариантах осуществления рак желудка представляет собой аденокарциному желудка, лимфому желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль,

карциноидные опухоли желудка, карциноид из ECL-клеток I типа, карциноид из ECL-клеток II типа или карциноид из ECL-клеток III типа.

[00217] В некоторых вариантах осуществления рак яичка представляет собой семиному, несеминому, эмбриональную карциному, карциному желточного мешка, хориокарциному, тератому, стромальную опухоль гонад, опухоль из клеток Лейдига или опухоль из клеток Сертоли.

[00218] В некоторых вариантах осуществления рак горла представляет собой плоскоклеточный рак, аденокарциному, саркому, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак гортаноглотки, рак гортани, плоскоклеточный рак гортани, аденокарциному гортани, лимфоэпителиому, веретеноклеточный рак, веррукозный рак, недифференцированную карциному или рак лимфатического узла.

[00219] В некоторых вариантах осуществления рак щитовидной железы представляет собой папиллярную карциному, фолликулярную карциному, карциному из клеток Гюртле, медуллярную карциному щитовидной железы или анапластическую карциному.

[00220] В некоторых вариантах осуществления рак матки представляет собой рак эндометрия, аденокарциному эндометрия, карциному эндометрия, серозную аденокарциному, аденосквамозную карциному, карциносаркому матки, саркому матки, лейомиосаркому матки, стромальную саркому эндометрия или недифференцированную саркому.

[00221] В некоторых вариантах осуществления рак влагалища представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному, меланому или саркому.

[00222] В некоторых вариантах осуществления рак вульвы представляет собой плоскоклеточную карциному или аденокарциному.

[00223] В одном варианте осуществления злокачественное новообразование представляет собой солидный рак. В одном варианте осуществления злокачественное новообразование представляет собой солидную опухоль. В одном варианте осуществления злокачественное новообразование представляет собой гемобластоз. В одном варианте осуществления злокачественное новообразование представляет собой опухоль жидких тканей. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В определенных вариантах осуществления рак является доброкачественным. В некоторых вариантах осуществления рак является злокачественным. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является метастатическим.

[00224] В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на раковом антигене.

[00225] В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой ангиопоэтин, BCMA, CD19, CD20, CD22, CD25 (IL2-R), CD30, CD33, CD37, CD38, CD52, CD56, CD123 (IL-3R), cMET, DLL/Notch, EGFR, EpCAM, FGF, FGF-R, GD2, HER2, мезотелин, нектин-4, простатическую кислую фосфатазу (PAP), PDGFRα, простатспецифический антиген (PSA), PSA3, простатспецифический мембранный антиген (PSMA), RANKL, SLAMF7, STEAP1, белок альтернативной рамки считывания гамма-рецептора Т-клеток (TARP), TROP2, VEGF или VEGF-R. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой ангиопоэтин. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD19. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD20. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD22. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD25 (IL2-R). В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD30. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой

CD37. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD38. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD52. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD56. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CD123 (IL-3R). В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой cMET. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой DLL/Notch. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой EGFR. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой EpCAM. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой FGF. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой FGF-R. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой GD2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой HER2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой мезотелин. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой нектин-4. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PAP. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PDGFRα. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PSA. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PSA3. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PSCA. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PSMA. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой RANKL. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой SLAMF7. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой STEAP1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой TARP. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой TROP2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой VEGF. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой VEGF-R.

[00226] В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CEA, незрелый рецептор ламинина, TAG-72, E6 HPV, E7 HPV, BING-4, активируемый кальцием хлоридный канал 2, циклин-B1, 9D7, EpCAM, EphA3, Her2/neu, теломеразу, мезотелин, SAP-1, сурвивин, антиген семейства BAGE, антиген семейства CAGE, антиген семейства GAGE, антиген семейства MAGE, антиген семейства SAGE, антиген семейства XAGE, NY-ESO-1/LAGE-1, PRAME, SSX-2, мелан-A, MART-1, Gp100, pmel17, тирозиназу, TRP-1, TRP-2, полипептид P, MC1R, простатспецифический антиген, β-катенин, BRCA1, BRCA2, CDK4, CML66, фибронектин, MART-2, p53, Ras, TGF-βRII или MUC1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CEA. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой незрелый рецептор ламинина. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой TAG-72. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой E6 HPV. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой E7 HPV. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой BING-4. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой активируемый кальцием хлоридный канал 2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой циклин-B1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой 9D7. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой EpCAM. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой EphA3. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой Her2/neu. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой теломеразу. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой мезотелин. В некоторых

вариантах осуществления раковый антиген представляет собой SAP-1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой сурвивин. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой антиген семейства BAGE. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой антиген семейства CAGE. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой антиген семейства GAGE. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой антиген семейства MAGE. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой антиген семейства SAGE. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой антиген семейства XAGE. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой NY-ESO-1/LAGE-1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой PRAME. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой SSX-2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой мелан-A. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой MART-1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой Gp100. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой pmel17. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой тирозиназу. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой TRP-1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой TRP-2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой полипептид P. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой MC1R. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой простатспецифический антиген. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой β-катенин. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой BRCA1. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой BRCA2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CDK4. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой CML66. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой фибронектин. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой MART-2. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой p53. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой Ras. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой TGF-βRII. В некоторых вариантах осуществления раковый антиген представляет собой MUC1.

[00227] Связывание биспецифического антитела к TRGV9 с TRGV9, находящимся на поверхности γδ T-клетки и связывание опухолеассоциированного антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, может, например, приводить к уничтожению раковой клетки.

[00228] В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на CD123.

В одном варианте осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, EGFR, HER-2, CD19, CD20, CD3 и/или других ассоциированных с раком иммунных супрессорах или поверхностных антигенах.

[00229] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой T-клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой T-клеточный антиген. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном

документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с Т-клеточным антигеном, присутствующим на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение Т-клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене Т-клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене Т-клетки. В конкретном варианте осуществления Т-клеточный антиген не является антигеном TRGV9.

[00230] В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD13, CD16, CD17, CD18, CD20, CD21, CD23, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32b, CD35, CD37, CD38, CD39, CD43, CD44, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60a, CD62L, CD63, CD68, CD69, CD70, CD71, CD73, CD74, CD75S, CD80, CD81, CD82, CD84, CD85A, CD85J, CD86, CD87, CD92, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD99R, CD100, CD101, CD102, CD103, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD119, CD120a, CD120b, CD121a, CD121b, CD122, CD124, CD126, CD127, CD128, CD129, CD130, CD132, CD134, CD137, CD146, CD147, CD148, CD150, CD152, CD153, CD154, CD156b, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD158e1/e2, CD158f, CD158g, CD158h, CD158i, CD158j, CD158k, CD159a, CD160, CD161, CD162, CD164, CD172g, CD178, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CDw198, CDw199, CD205, CD210a, CDw210b, CD212, CD215, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD229, CD230, CD231, CD244, CD245, CD246, CD247, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD267, CD268, CD270, CD272, CD273, CD274, CD275, CD277, CD278, CD279, CD283, CD288, CD289, CD290, CD294, CD295, CD296, CD298, CD300a, CD300c, CD300e, CD305, CD306, CD307c, CD314, CD316, CD317, CD319, CD321, CD328, CD351, CD352, CD352, CD354,

CD355, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, или CD363. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD3. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD4. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD8. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD13. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD16. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD17. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD19. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD20. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD21. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD23. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD25. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD26. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD27. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD28. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD30. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD31. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD32b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD35. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD37. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD38. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD39. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD43. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD44. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD45. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RA. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RB. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RC. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RO. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD48. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD49. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD49b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD49c. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD49d. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD49e. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD49f. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD50. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD52. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD53. В некоторых вариантах

осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD54. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD56. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD57. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD59. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD60a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD62L. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD63. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD68. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD69. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD70. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD71. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD73. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD74. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD75S. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD80. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD84. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD85A. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD85J. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD86. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD87. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD92. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD94. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD95. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD96. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD97. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD99R. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD100. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD101. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD102. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD103. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD107a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD107b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD108. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD109. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD119. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах

осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD121a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD121b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD122. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD124. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD126. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD127. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD128. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD129. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD130. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD132. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD134. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD137. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD146. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD148. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD150. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD152. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD153. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD154. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD156b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158b1. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158b2. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158e1/e2. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158f. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158g. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158h. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158h. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158i. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158j. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD158k. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD159a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD160. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD161. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD162. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD164. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD172g. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD178. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD181. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD182. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD183. В некоторых вариантах

осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD184. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD185. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD186. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD191. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD192. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD193. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD194. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD195. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD196. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD197. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CDw198. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CDw199. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD205. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD210a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CDw210b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD212. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD215. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD218a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD218b. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD223. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD224. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD225. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD226. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD227. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD229. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD231. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD244. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD245. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD246. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD247. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD253. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD254. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD255. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD256. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD257. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD258. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD259. В некоторых вариантах

осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD260. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD261. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD262. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD263. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD264. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD267. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD268. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD270. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD272. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD273. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD274. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD275. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD277. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD278. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD279. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD283. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD288. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD289. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD290. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD294. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD296. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD300a. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD300c. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD300e. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD305. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD306. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD307c. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD314. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD316. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD317. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD319. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD321. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD328. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD351. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD354. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD355. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD357. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD358. В некоторых вариантах

осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD359. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD360. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD361. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD362. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный антиген представляет собой антиген CD363.

[00231] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой В-клеточный антиген. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с В-клеточным антигеном, присутствующим на поверхности В-клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение В-клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности В-клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом В-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном В-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном В-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене В-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене В-клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности В-клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене В-клетки.

[00232] В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD2, CD5, CD6, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD29, CD30, CD31, CD32a, CD32b, CD35, CD37, CD38, CD39, CD40, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49b, CD49c, CD49d, CD50, CD52, CD53, CD54, CD55, CD58, CD60a, CD62L, CD63, CD68, CD69, CD70, CD72, CD73, CD74, CD75, CD75S, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85E, CD85I, CD85J, CD86, CD92, CD95, CD97,

CD98, CD99, CD100, CD102, CD108, CD119, CD120a, CD120b, CD121b, CD122, CD124, CD125, CD126, CD130, CD132, CD137, CD138, CD139, CD147, CD148, CD150, CD152, CD162, CD164, CD166, CD167a, CD170, CD171, CD175, CD175s, CD180, CD184, CD185, CD192, CD196, CD197, CD200, CD205, CD201a, CDw210b, CD212, CD213a1, CD213a2, CD 215, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD224, CD225, CD226, CD227, CD229, CD230, CD232, CD252, CD252, CD254, CD255, CD256, CD257 CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD267-270, CD272, CD274, CD275, CD277, CD279, CD283, CD289, CD290, CD295, CD298, CD300, CD300c, CD305, CD306, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e, CD314, CD215, CD316, CD317, CD319, CD321, CD327, CD328, CD329, CD338, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD356, CD357, CD358, CD360, CD361, CD362, или CD363. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD1a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD1b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD1c. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD1d. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD2. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD5. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD6. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD9. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD11a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD11b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD11c. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD17. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD19. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD20. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD21. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD22. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD23. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD24. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD25. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD26. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD27. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD30. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD31. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD32a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD32b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD35. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD37. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD38. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD39. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD40. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD45. В некоторых вариантах

осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RA. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RB. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RC. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD45RO. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD48. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD49b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD49c. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD49d. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD50. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD52. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD53. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD54. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD60a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD62L. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD63. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD68. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD69. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD70. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD72. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD73. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD74. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD75. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD75S. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD77. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD79a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD79b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD80. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD83. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD84. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD85E. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD85I. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD85J. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD86. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD92. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD95. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD97. В некоторых вариантах

осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD100. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD102. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD108. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD119. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD121b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD122. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD124. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD125. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD126. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD130. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD132. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD137. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD138. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD139. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD148. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD150. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD152. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD162. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD164. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD166. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD167a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD170. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD171. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD175. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD175s. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD180. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD184. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD185. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD192. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD196. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD197. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD200. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD205. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD201a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CDw210b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD212. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD213a1. В некоторых вариантах

осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD213a2. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD 215. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD218a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD218b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD224. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD225. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD226. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD227. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD229. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD232. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD252. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD252. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD254. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD255. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD256. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD257, CD258. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD259. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD260. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD261. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD262. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD263. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD264. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD267-270. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD272. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD274. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD275. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD277. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD279. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD283. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD289. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD290. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD300. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD300c. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD305. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD306. В некоторых вариантах

осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD307a. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD307b. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD307c. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD307d. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD307e. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD314. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD215. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD316. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD317. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD319. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD321. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD327. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD328. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD329. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD338. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD351. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD353. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD354. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD355. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD356. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD357. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD358. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD360. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD361. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD362. В некоторых вариантах осуществления В-клеточный антиген представляет собой антиген CD363.

[00233] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой дендритную клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном дендритной клетки, присутствующим на поверхности дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение дендритной клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из

предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене дендритной клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене дендритной клетки.

[00234] В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD11b, CD11c, CD16, CD17, CD18, CD19, CD21, CD23, CD29, CD33, CD35, CD36, CD38, CD39, CD40, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD48, CD49d, CD49e, CD58, CD64a, CD68, CD73, CD74, CD80, CD81, CD83, CD84, CD85A, CD85D, CD85E, CD85G, CD85J, CD86, CD88, CD97, CD101, CD116, CD120a, CD120b, CD123, CD139, CD148, CD150, CD156b, CD157, CD167, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD180, CD184, CD185, CD193, CD196, CD197, CD200, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CDw210b, CD213a1, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD227, CD229, CD230, CD232, CD244, CD252, CD256, CD257, CD258, CD265, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD283, CD286, CD288, CD289, CD290, CD295, CD298, CD300a, CD300c, CD300e, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD312, CD317, CD319, CD320, CD328, CD352, CD354, CD357, или CD361. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD1a. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD1b. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD1c. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD1d. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD1e. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD11b. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD11c. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD16. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD17. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD19. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD21. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD23. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой

антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD33. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD35. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD36. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD38. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD39. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD40. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD45. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD45RA. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD45RB. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD45RC. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD45RO. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD48. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD49d. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD49e. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD64a. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD68. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD73. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD74. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD80. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD83. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD84. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD85A. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD85D. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD85E. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD85G. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD85J. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD86. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD88. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD97. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD101. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD116. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD123. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD139. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD148. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD150. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD156b. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD157. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой

антиген CD167. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD168. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD169. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD170. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD171. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD172a. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD172b. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD180. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD184. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD185. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD193. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD196. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD197. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD200. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD205. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD206. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD207. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD208. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD209. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CDw210b. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD213a1. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD218a. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD218b. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD227. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD229. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD232. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD244. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD252. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD256. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD257. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD258. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD265. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD270. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD271. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD272. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD273. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD274. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой

антиген CD275. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD276. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD277. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD283. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD286. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD288. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD289. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD290. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD300a. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD300c. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD300e. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD301. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD302. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD303. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD304. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD305. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD312. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD317. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD319. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD320. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD328. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD354. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD357. В некоторых вариантах осуществления антиген дендритных клеток представляет собой антиген CD361.

[00235] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой NK-клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген NK-клеток. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном NK-клетки, присутствующим на поверхности NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение NK-клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого

связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене NK-клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене NK-клетки.

[00236] В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD2, CD7, CD8a, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CDw12, CD16, CD18, CD25, CD26, CD27, CD29, CD30, CD31, CD32c, CD38, CD39, CD43, CD44, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49d, CD49e, CD50, CD52, CD53, CD55, CD56, CD7, CD58, CD59, CD62L, CD63, CD69, CD81, CD82, CD84, CD85C, CD85E, CD85J, CD87, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD99R, CD100, CD119, CD120a, CD120b, CD122, CD130, CD132, CD147, CD148, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD158d, CD158e1/e2, CD158f, CD158g, CD158h, CD158i, CD158j, CD158k, CD159a, CD159c, CD160, CD161, CD172g, CD178, CD183, CD185, CDw210b, CD212, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD223, CD225, CD226, CD229, CD230, CD232, CD244, CD247, CD257, CD261, CD262, CD263, CD264, CD270, CD277, CD280, CD295, CD298, CD305, CD314, CD316, CD317, CD319, CD321, CD328, CD329, CD335, CD336, CD337, CD352, CD354, CD355, CD357, CD360, CD361, или CD363. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD2. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD7. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD8a. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD10. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD11a. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD11b. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD11c. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CDw12. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD16. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD25. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD26. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD27. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD30. В некоторых вариантах

осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD31. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD32c. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD38. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD39. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD43. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD44. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD45. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD45RA. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD45RB. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD45RC. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD45RO. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD48. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD49a. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD49b. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD49d. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD49e. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD50. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD52. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD53. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD56. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD7. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD59. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD62L. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD63. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD69. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD84. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD85C. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD85E. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD85J. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD87. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD94. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD95. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD96. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD97. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD99R. В некоторых вариантах

осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD100. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD119. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD122. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD130. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD132. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD148. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158a. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158b1. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158b2. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158d. В некоторых вариантах осуществления NK-клеточный антиген представляет собой антиген CD158e1/e2. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158f. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158g. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158h. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158i. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158j. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD158k. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD159a. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD159c. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD160. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD161. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD172g. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD178. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD183. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD185. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CDw210b. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD212. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD218a. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD218b. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD223. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD225. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD226. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD229. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD232. В некоторых вариантах

осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD244. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD247. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD257. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD261. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD262. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD263. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD264. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD270. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD277. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD280. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD305. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD314. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD316. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD317. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD319. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD321. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD328. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD329. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD335. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD336. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD337. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD354. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD355. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD357. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD360. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD361. В некоторых вариантах осуществления антиген NK-клеток представляет собой антиген CD363.

[00237] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой стволовую клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой предшественник стволовой клетки. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген предшественника стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном стволовой клетки или предшественника стволовой клетки, присутствующим на поверхности стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В некоторых вариантах осуществления первый

связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение стволовой клетки или предшественника стволовой клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности стволовой клетки или предшественника стволовой клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене стволовой клетки или предшественника стволовой клетки.

[00238] В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD8a, CDw12, CD13, CD15, CD19, CD21, CD22, CD29, CD30, CD33, CD34, CD36, CD38, CD40, CD41, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD48, CD49b, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD53, CD55, CD64a, CD68, CD71, CD72, CD73, CD81, CD82, CD85A, CD85K, CD90, CD99, CD104, CD105, CD109, CD110, CD111, CD112, CD114, CD115, CD117, CD123, CD124, CD126, CD127, CD130, CD131, CD133, CD135, CD138, CD151, CD157, CD162, CD164, CD168, CD172a, CD173, CD174, CD175, CD175s, CD176, CD183, CD191, CD200, CD201, CD205, CD217, CD220, CD221, CD222, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD235a, CD235b, CD236, CD236R, CD238, CD240, CD242, CD243, CD277, CD292, CDw293, CD295, CD298, CD309, CD318, CD324, CD325, CD338, CD344, CD349, или CD350. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD8a. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CDw12. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD13. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD15. В некоторых

вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD19. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD21. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD22. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD30. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD33. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD34. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD36. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD38. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD40. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD41. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD42a. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD42b. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD42c. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD42d. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD43. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD45. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD45RA. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD45RB. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD45RC. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD45RO. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD48. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD49b. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD49d. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD49e. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD49f. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD50. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD53. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD64a. В некоторых

вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD68. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD71. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD72. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD73. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD85A. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD85K. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD90. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD104. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD105. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD109. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD110. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD111. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD112. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD114. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD115. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD117. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD123. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD124. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD126. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD127. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD130. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD131. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD133. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD135. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD138. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD151. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD157. В некоторых

вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD162. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD164. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD168. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD172a. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD173. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD174. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD175. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD175s. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD176. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD183. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD191. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD200. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD201. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD205. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD224. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD225. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD226. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD227. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD228. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD229. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD235a. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD235b. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD236. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD236R. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD238. В некоторых

вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD240. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD242. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD243. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD277. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD292. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CDw293. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD309. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD318. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD324. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD325. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD338. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD344. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD349. В некоторых вариантах осуществления антиген стволовой клетки или предшественника стволовой клетки представляет собой антиген CD350.

[00239] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В определенных вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой моноцит. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген моноцитов. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой макрофаг. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген макрофагов. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном макрофага или моноцита, присутствующим на поверхности макрофага или моноцита. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение макрофага или моноцита происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности макрофага или моноцита. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом

макрофага или моноцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном макрофага или моноцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном макрофага или моноцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене макрофага или моноцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене макрофага или моноцита. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности макрофага или моноцита. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене макрофага или моноцита.

[00240] В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD1a, CD1b, CD1c, CD4, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD16, CD17, CD18, CD23, CD25, CD26, CD29, CD30, CD31, CD32a, CD32b, CD32c, CD33, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD44, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD58, CD59, CD60a, CD61, CD63, CD64a, CD65, CD66, CD68, CD69, CD72, CD74, CD75, CD75S, CD80, CD81, CD82, CD84, CD85A, CD85C, CD85D, CD85E, CD85F, CD85G, CD85I, CD85J, CD85K, CD86, CD87, CD88, CD89, CD91, CD92, CD93, CD95, CD97, CD98, CD99, CD99R, CD100, CD101, CD102, CD105, CD111, CD112, CD114, CD115, CD116, CD119, CD120a, CD120b, CD121b, CD122, CD124, CD127, CD130, CD131, CD132, CD136, CD137, CD139, CD141, CD142, CD143, CD147, CD148, CD153, CD155, CD156a, CD156b, CD156c, CD157, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD180, CD181, CD182, CD184, CD185, CD191, CD192, CD194, CD195, CDw198, CD24, CD205, CD206, CD209, CD210a, CDw210b, CD213a1, CD213a2, CD217, CD220, CD221, CD222, CD224, CD226, CD227, CD230, CD232, CD244, CD252, CD256, CD257, CD258, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD267, CD268, CD270, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD280, CD281, CD282, CD284, CD286, CD288, CD289, CD295, CD297, CD298, CD300a, CD300c, CD300e, CD301, CD302, CD305, CD306, CD312, CD214, CD315, CD317, CD319, CD321, CD328, CD329, CD338, CD351, CD352, CD352, CD354, CD357, CD358, CD360, CD361, или CD362. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD1a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD1b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD1c. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD4. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD9. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD11a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD11b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD11c. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет

собой антиген CD11d. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CDw12. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD13. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD14. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD15. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD16. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD17. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD23. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD25. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD26. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD30. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD31. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD32a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD32b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD32c. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD33. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD35. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD36. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD37. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD38. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD39. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD40. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD44. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD45. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD45RA. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD45RB. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD45RC. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD45RO. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD48. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD49a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD49b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD49c. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD49d. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD49e. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD49f. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD50. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD51. В некоторых вариантах осуществления антиген

макрофага или моноцита представляет собой антиген CD52. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD53. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD54. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD59. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD60a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD61. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD63. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD64a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD65. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD66. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD68. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD69. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD72. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD74. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD75. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD75S. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD80. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD84. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85A. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85C. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85D. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85E. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85F. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85G. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85I. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85J. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD85K. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD86. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD87. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD88. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD89. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD91. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD92. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD93. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD95. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD97. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления антиген

макрофага или моноцита представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD99R. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD100. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD101. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD102. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD105. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD111. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD112. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD114. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD115. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD116. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD119. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD121b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD122. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD124. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD127. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD130. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD131. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD132. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD136. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD137. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD139. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD141. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD142. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD143. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD148. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD153. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD155. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD156a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD156b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD156c. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD157. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD162. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD163. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD164. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD165.

В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD166. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD168. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD169. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD170. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD171. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD172a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD172b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD180. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD181. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD182. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD184. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD185. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD191. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD192. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD194. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD195. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CDw198. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD24. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD205. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD206. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD209. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD210a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CDw210b. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD213a1. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD213a2. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD224. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD226. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD227. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD232. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD244. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD252. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD256. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD257. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага

или моноцита представляет собой антиген CD258. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD261. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD262. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD263. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD264. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD265. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD267. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD268. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD270. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD272. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD273. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD274. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD275. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD276. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD277. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD280. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD281. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD282. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD284. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD286. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD288. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD289. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD297. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD300a. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD300c. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD300e. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD301. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD302. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD305. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD306. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD312. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD214. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD315. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD317. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD319. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD321. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD328.

В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD329. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD338. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD351. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD354. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD357. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD358. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD360. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD361. В некоторых вариантах осуществления антиген макрофага или моноцита представляет собой антиген CD362.

[00241] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой гранулоцит. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой гранулоцитарный антиген. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном гранулоцита, присутствующим на поверхности гранулоцита. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение гранулоцита происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности гранулоцита. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом гранулоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном гранулоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном гранулоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене гранулоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене гранулоцита. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а

второй эпитоп расположен на поверхности гранулоцита. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене гранулоцита.

[00242] В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD4, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD16, CD16b, CD17, CD18, CD23, CD24, CD29, CD31, CD32a, CD32b, CD32c, CD33, CD35, CD37, CD43, CD44, CD45, CD45RB, CD45RO, CD46, CD47, CD50, CD53, CD55, CD58, CD59, CD60a, CD62L, CD63, CD64a, CD65, CD65s, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD68, CD69, CD75S, CD82, CD85A, CD85D, CD85K, CD87, CD88, CD89, CD92, CD93, CD95, CD97, CD98, CD100, CD101, CD107a, CD107b, CD114, CD116, CD119, CD120a, CD120b, CD123, CD125, CD130, CD131, CD132, CD139, CD141, CD147, CD148, CD153, CD156a, CD156b, CD157, CD162, CD170, CD171, CD172a, CD177, CD178, CD181, CD182, CD183, CD192, CD193, CD195, CD203c, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD230, CD232, CD244, CD256, CD257, CD258, CD261, CD262, CD263, CD264, CD268, CD270, CD274, CD275, CD281, CD282, CD289, CD290, CD294, CD295, CD298, CD302, CD305, CD312, CD314, CD321, CD328, CD329, CD352, CD354, CD360, или CD362. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD4. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD9. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD11a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD11b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD11c. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CDw12. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD13. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD14. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD15. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD16. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD16b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD17. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD23. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD24. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD31. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD32a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD32b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD32c. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD33. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD35. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD37. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD43. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD44. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD45. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD45RB. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD45RO. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах

осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD50. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD53. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD59. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD60a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD62L. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD63. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD64a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD65. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD65s. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD66a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD66b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD66c. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD66d. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD68. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD69. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD75S. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD85A. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD85D. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD85K. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD87. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD88. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD89. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD92. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD93. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD95. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD97. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD100. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD101. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD107a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD107b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD114. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD116. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD119. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD123. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD125. В некоторых вариантах

осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD130. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD131. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD132. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD139. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD141. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD148. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD153. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD156a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD156b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD157. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD162. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD170. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD171. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD172a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD177. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD178. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD181. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD182. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD183. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD192. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD193. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD195. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD203c. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD218a. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD218b. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD232. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD244. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD256. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD257. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD258. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD261. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD262. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD263. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD264. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD268. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD270. В некоторых вариантах

осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD274. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD275. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD281. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD282. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD289. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD290. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD294. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD302. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD305. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD312. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD314. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD321. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD328. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD329. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD352. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD354. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD360. В некоторых вариантах осуществления антиген гранулоцита представляет собой антиген CD362.

[00243] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой тромбоцит. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном тромбоцита, присутствующим на поверхности тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение тромбоцита происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически

связывается с антигеном тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене тромбоцита. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности тромбоцита. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене тромбоцита.

[00244] В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD9, CD17, CD18, CD23, CD29, CD31, CD32a, CD32b, CD36, CD41, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD46, CD47, CD62P, CD63, CD69, CD82, CD84, CD98, CD99, CD107a, CD107b, CD109, CD110, CD111, CD112, CD114, CD140a, CD141, CD147, CD148, CD151, CD165, CD194, CD226, CD295, CD298, или CD321. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD9. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD17. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD23. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD31. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD32a. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD32b. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD36. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD41. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD42a. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD42b. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD42c. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD42d. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD43. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD62P. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD63. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD69. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD84. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD107a. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD107b. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD109. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD110. В некоторых вариантах

осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD111. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD112. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD114. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD140a. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD141. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD148. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD151. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD165. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD194. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD226. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD298. В некоторых вариантах осуществления антиген тромбоцита представляет собой антиген CD321.

[00245] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой эритроцит. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген эритроцита. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном эритроцита, присутствующим на поверхности эритроцита. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение эритроцита происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности эритроцита. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом эритроцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном эритроцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном эритроцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене эритроцита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически

связывается со вторым эпитопом на антигене эритроцита. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности эритроцита. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене эритроцита.

[00246] В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD35, CD36, CD44, CD47, CD49e, CD55, CD58, CD59, CD75S, CD99, CD108, CD111, CD139, CD147, CD173, CD176, CD233, CD234, CD235a, CD235b, CD236, CD236R, CD238, CD239, CD240, CD241, CD242, или CD324. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD35. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD36. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD44. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD49e. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD59. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD75S. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD108. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD111. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD139. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD173. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD176. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD233. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD234. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD235a. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD235b. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD236. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD236R. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD238. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD239. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD240. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD241. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD242. В некоторых вариантах осуществления антиген эритроцита представляет собой антиген CD324.

[00247] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В определенных вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой эндотелиальную клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с

TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном эндотелиальной клетки, присутствующим на поверхности эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение эндотелиальной клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене эндотелиальной клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности эндотелиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене эндотелиальной клетки.

[00248] В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD9, CD10, CD13, CD17, CD29, CD30, CD31, CD32b, CD34, CD36, CD39, CD40, CD44, CD46, CD47, CD49b, CD49c, CD49d, CD4e, CD49f, CD50, CD51, CD54, CD5, CD58, CD61, CD62E, CD62P, CD63, CD71, CD73, CD74, CD75S, CD77, CD81, CD82, CD86, CD87, CD88, CD90, CD92, CD93, CD98, CD99, CD102, CD104, CD105, CD106, CD107a, CD107b, CD109, CD110, CD111, CD112, CD114, CD117, CD119, CD120a, CD120b, CD121a, CD123, CD130, CD133, CD138, CD140a, CD140b, CD141, CD142, CD143, CD144, CDw154, CD146, CD147, CD150, CD151, CD156b, CD157, CD166, CD171, CD173, CD175S, CD176, CD178, CD184, CD192, CD200, CD201, CD202b, CD206, CD209, CD213a1, CD217, CD218a, CD220, CD221, CD222, CD224, CD225, CD228, CD230, CD234, CD239, CD242, CD246, CD248, CD252, CD266, CD280. 295, CD297, CD299, CD309, CD321, CD322, или CD344. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD9. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD10. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD13. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD17. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD30. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки

представляет собой антиген CD31. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD32b. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD34. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD36. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD39. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD40. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD44. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD49b. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD49c. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD49d. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD4e. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD49f. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD50. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD51. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD54. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD5. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD61. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD62E. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD62P. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD63. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD71. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD73. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD74. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD75S. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD77. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD86. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD87. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD88. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD90. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD92. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD93. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD102. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD104. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD105. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD106. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки

представляет собой антиген CD107a. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD107b. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD109. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD110. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD111. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD112. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD114. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD117. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD119. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD121a. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD123. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD130. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD133. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой CD138. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD140a. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD140b. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD141. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD142. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD143. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD144. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CDw154. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD146. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD147. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD150. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD151. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD156b. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD157. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD166. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD171. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD173. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD175S. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD176. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD178. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD184. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD192. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD200. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD201. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD202b. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD206. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD209. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной

клетки представляет собой антиген CD213a1. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD218a. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD224. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD225. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD228. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD234. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD239. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD242. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD246. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD248. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD252. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD266. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD280. 295. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD297. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD299. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD309. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD321. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD322. В некоторых вариантах осуществления антиген эндотелиальной клетки представляет собой антиген CD344.

[00249] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой эпителиальную клетку. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном эпителиальной клетки, присутствующим на поверхности эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение эпителиальной клетки происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном

документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене эпителиальной клетки. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности эпителиальной клетки. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене эпителиальной клетки.

[00250] В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD1d, CD9, CD13, CD18, CD21, CD23, CD24, CD26, CD29, CD39, CD40, CD44, CD46, CD47, CD49b, CD49c, CD49e, CD49f, CD52, CD55, CD58, CD66a, CD66c, CD66e, CD66f, CD73, CD74, CD75S, CD77, CD81, CD82, CD88. 91, CD92, CD98, CD99, CD104, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD118, CD120a, CD120b, CD124, CD129, CD133, CD136, CD137, CD138, CD141, CD142, CD143, CDw145, CD151, CD164, CD165, CD166, CD167a, CD171, CD174, CD175, CD175S, CD176, CD178, CD193, CD206, CD213a2, CD217, CD220, CD221, CD222, CD224, CD227, CD230, CD234, CD239, CD249, CD286, CD295, CD296, CD321, CD324, CD326, CD331, CD332, CD333, CD334, CD339, CD340, CD344, или CD350. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD1d. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD9. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD13. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD18. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD21. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD23. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD24. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD26. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD29. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD39. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD40. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD44. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD46. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD47. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD49b. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD49c. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD49e. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD49f. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD52. В некоторых вариантах

осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD55. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD58. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD66a. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD66c. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD66e. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD66f. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD73. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD74. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD75S. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD77. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD81. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD82. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой CD88. антиген 91. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD92. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD98. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD99. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD104. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD110. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD111. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD112. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD113. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD114. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD118. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD120a. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD120b. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD124. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD129. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD133. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD136. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD137. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD138. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD141. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD142. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD143. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CDw145. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD151. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD164. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD165. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD166. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD167a. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD171. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD174. В некоторых вариантах

осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD175. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD175S. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD176. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD178. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD193. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD206. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD213a2. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD217. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD220. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD221. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD222. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD224. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD227. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD230. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD234. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD239. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD249. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD286. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD295. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD296. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD321. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD324. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD326. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD331. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD332. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD333. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD334. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD339. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD340. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD344. В некоторых вариантах осуществления антиген эпителиальной клетки представляет собой антиген CD350.

[00251] В одном варианте осуществления полиспецифических антител к TRGV9, предложенных в данном документе, второе связывающее плечо связывает вторую мишень. В одном варианте вторая мишень представляет собой патоген. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует в клетке-мишени. В одном варианте осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку, содержащую патоген. В конкретном варианте осуществления вторая мишень представляет собой антиген патогена. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном патогена, присутствующим на поверхности клетки, содержащей патоген. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В некоторых вариантах осуществления TRGV9 находится на

поверхности γδ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение клетки, содержащей патоген, происходит, когда полиспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. Предусмотрены биспецифические антитела, содержащие любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9 в качестве первого связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с первым эпитопом, расположенным на TRGV9, и вторым эпитопом патогена. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном патогена. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном патогена. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене патогена. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене патогена. В одном из вариантов осуществления биспецифических антител, предложенных в данном документе, первый эпитоп расположен на TRGV9, а второй эпитоп расположен на поверхности клетки, содержащей патоген. В некоторых вариантах осуществления второй эпитоп расположен на антигене патогена.

[00252] В некоторых вариантах осуществления патоген вызывает инфекционное заболевание, выбранное из группы, состоящей из острого вялого миелита (AFM), анаплазмоза, сибирской язвы, бабезиоза, ботулизма, бруцеллеза, кампилобактериоза, инфекции, резистентной к карбапенемам, мягкого шанкра, инфекции, вызванной вирусом чикунгунья, хламидии, сигуатеры, инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, инфекции, вызванной *Clostridium perfringens*, грибковой инфекции кокцидиоидомикоза, коронавирусной инфекции, Covid-19 (SARS-CoV-2), болезни Крейтцфельдта, болезни Джейкоба/трансмиссивной губчатой энцефалопатии, криптоспоридиоза (крипто), циклоспориоза, лихорадки денге 1, 2, 3 или 4, дифтерии, инфекции, вызываемой кишечной палочкой/шига-токсин-продуцирующей (STEC), восточного энцефалита лошадей, геморрагической лихорадки (Эбола), эрлихиоза, энцефалита, арбовируса или параинфекции, неполиомиелитного энтеровируса, энтеровируса D68 (EV-D68), лямблиоза, сапа, гонококковой инфекции, паховой гранулемы, гемофильной инфекции типа B (Hib или H-грипп), хантавирусного легочного синдрома (HPS), гемолитико-уремического синдрома (HUS), гепатита A (геп. A), гепатита B (геп. B), гепатита C (геп. C), гепатита D (геп. D), гепатита E (геп. E), герпеса, опоясывающего герпеса (опоясывающего лишая), гистоплазмоза, вируса иммунодефицита человека/СПИДа (ВИЧ/СПИД), вируса папилломы человека (ВПЧ), гриппа (инфекции, вызванной вирусом гриппа), легионеллеза (болезни легионеров), проказы (болезни Хансена), лептоспироза, листериоза (листерии), болезни Лайма, венерической лимфогранулемы (LGV), малярии, кори, мелиоидоза, менингита (вирусного), менингококковой инфекции (менингита (бактериального)), коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), эпидемического паротита, норовируса, педикулеза, воспалительного заболевания органов малого таза (PID), коклюша (стодневного кашля), чумы (бубонной, септицемической, легочной), пневмококковой инфекции

(пневмонии), полиомиелита (полио), энцефалита Повассан, орнитоза, птириаза, болезней с пустулезной сыпью (оспы, оспы обезьян, коровьей оспы), ку-лихорадки, бешенства, риккетсиоза (пятнистой лихорадки Скалистых гор), краснухи (немецкой кори), сальмонеллезного гастроэнтерита (сальмонеллы), чесотки, скомбротоксикоза, сепсиса, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), шигеллезного гастроэнтерита (шигеллы), оспы, стафилококковой инфекции, устойчивой к метициллину (MRSA), стафилококкового пищевого отравления, отравления энтеротоксином B (пищевого отравления стафилококком), стафилококковой инфекции с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA), стафилококковой инфекции, устойчивой к ванкомицину (VRSA), стрептококковой инфекции группы A (инвазивной) (стреп. A (инвазивной)), стрептококковой инфекции группы B (стреп. B), стрептококкового синдрома токсического шока STSS, сифилиса (первичного, вторичного, раннелатентного, позднелатентного, врожденного), столбняка, трихомониаза, трихонозной инфекции, туберкулеза (TB), латентного туберкулеза (LTBI), туляремии, брюшного тифа группы D, вагиноза, ветряной оспы (ветряной оспы), инфекции, вызванной холерным вибрионом (холеры), вибриоза (вызванного вибрионом), геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Эбола, геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Ласса, геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Марбург, вируса Западного Нила, желтой лихорадки, Yersenia и инфекции, вызванной вирусом Зика. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой острый вялый миелит (AFM). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой анаплазмоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой сибирскую язву. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой бабезиоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой ботулизм. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой бруцеллез. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой кампилобактериоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой инфекцию, устойчивую к карбапенемам. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой мягкий шанкр. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой инфекцию, вызванную вирусом чикунгунья. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой хламидиоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой сигуатеру. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой инфекцию, вызванную Clostridium difficile. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой инфекцию вызванную Clostridium perfringens. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой грибковую инфекцию кокцидиоидомикоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой Covid-19 (SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой болезнь Крейтцфельдта-Якоба/трансмиссивную губчатую энцефалопатию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой криптоспоридиоз (крипто). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой циклоспороз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой лихорадку денге 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой дифтерию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой инфекцию, вызванную E.coli/шига-токсин-продуцирующей (STEC). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой восточный энцефалит лошадей. В

некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой геморрагическую лихорадку (Эбола). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой эрлихиоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой энцефалит. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание является арбовирусным или параинфекционным. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой неполиомиелитный энтеровирус. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой энтеровирус D68 (EV-D68). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой лямблиоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой сап. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гонококковую инфекцию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой паховую гранулему. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гемофильный грипп типа B (Hib или H-грипп). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой хантавирусный легочный синдром (HPS). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гемолитико-уремический синдром (HUS). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гепатит A (геп. A). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гепатит B (геп. B). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гепатит C (геп. C). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гепатит D (геп. D). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гепатит E (геп. E). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой герпес. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой герпес зостер (опоясывающий лишай). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой гистоплазмоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой вирус иммунодефицита человека/СПИД (ВИЧ/СПИД). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой вирус папилломы человека (ВПЧ). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой грипп (инфекцию, вызванную вирусом гриппа). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой легионеллез (болезнь легионеров). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой проказу (болезнь Хансена). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой лептоспироз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой листериоз (Listeria). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой болезнь Лайма. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой венерическую лимфогранулему (LGV). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой малярию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой корь. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой мелиоидоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой менингит (вирусный). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой менингококковое заболевание (менингит (бактериальный)). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой эпидемический паротит. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой норовирус. В

некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой педикулез. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой воспалительное заболевание органов малого таза (PID). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой коклюш (стодневный кашель). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой чуму (бубонную. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой септицемию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой пневмонию). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой пневмококковую инфекцию (пневмонию). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой полиомиелит (полио). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой энцефалит Повассан. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой орнитоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой птириаз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой болезнь с пустулезной сыпью (оспу. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой оспу обезьян. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой коровью оспу). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой ку-лихорадку. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой бешенство. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой риккетсиоз (пятнистую лихорадку Скалистых гор). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой краснуху (немецкую корь). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой сальмонеллезный гастроэнтерит (сальмонеллез). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой чесотку. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой скомбротоксикоз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой сепсис. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой тяжелый острый респираторный синдром (SARS). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой шигеллезный гастроэнтерит (Shigella). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой оспу. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой метициллин-резистентную стафилококковую инфекцию (MRSA). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой стафилококковое пищевое отравление, отравление энтеротоксином B (стафилококковое пищевое отравление). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой стафилококковую инфекцию с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой стафилококковую инфекцию, устойчивую к ванкомицину (VRSA). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой стрептококковую инфекцию группы A (инвазивную) (стреп. A (инвазивная). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой стрептококковую инфекцию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание относится к группе B (стреп. B). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой стрептококковый синдром токсического шока STSS. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой сифилис (первичный. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание является вторичным. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание является раннелатентным. В некоторых

вариантах осуществления инфекционное заболевание является позднелатентным. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание является врожденным). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой столбняк. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой трихомониаз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой трихоноз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой туберкулез (ТВ). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой латентный туберкулез (LTBI). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой туляремию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой брюшной тиф группы D. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой вагиноз. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой ветряную оспу (Varicella), холеру (Vibrio cholerae). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой вибриоз (Vibrio). В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой геморрагическую лихорадку, вызванную вирусом Эбола. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой геморрагическую лихорадку, вызванную вирусом Ласса. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой геморрагическую лихорадку, вызванную вирусом Марбург. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой вирус Западного Нила. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой желтую лихорадку. В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой Yersenia. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание представляет собой инфекцию, вызванную вирусом Зика.

[00253] В некоторых вариантах осуществления, патоген представляет собой вирус. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус из семейства аденовирусов, аренавирусов, астровирусов, буньявирусов, калицивирусов, коронавирусов, филовирусов, флавивирусов, гепаднавирусов, гепевирусов, ортомиксовирусов, папилломавирусов, парамиксовирусов, парвовирусов, пикорнавирусов, полиомавирусов, поксвирусов, реовирусов, ретровирусов, рабдовирусов, или семейства тогавирусов. В некоторых вариантах осуществления семейство. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства аденовирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства аренавирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства астровирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства буньявирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства калицивирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства коронавирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства филовирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства флавивирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства гепаднавирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства гепевирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства ортомиксовирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства папилломавирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства парамиксовирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства парвовирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства пикорнавирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства

полиомавирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства поксвирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства реовирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства ретровирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства рабдовирусов. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус семейства тогавирусов.

[00254] В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой аденовирус, коронавирус, вирус Коксаки, вирус Эпштейна-Барра, вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус простого герпеса типа 2, цитомегаловирус, вирус герпеса человека типа 8, вирус иммунодефицита человека, вирус гриппа вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус папилломы человека, вирус парагриппа, полиовирус, вирус бешенства, респираторно-синцитиальный вирус, вирус краснухи или вирус ветряной оспы. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой аденовирус. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус представляет собой Covid-19 (SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус Коксаки. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус Эпштейна-Барра. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус гепатита А. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус гепатита В. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус гепатита С. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус простого герпеса типа 2. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой цитомегаловирус. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус герпеса человека типа 8. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус иммунодефицита человека. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус гриппа. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус кори. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус эпидемического паротита. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус папилломы человека. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус парагриппа. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой полиовирус. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус бешенства. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой респираторно-синцитиальный вирус. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус краснухи. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой вирус варицелла-зостер.

[00255] В некоторых вариантах осуществления патоген представляет собой бактерию. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Bacillus, Bartonella, Bordetella, Borrelia, Brucella, Campylobacter, Chlamydia, Chlamydophila, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Francisella, Haemophilus, Helicobacter, Legionella, Leptospira, Listeria, Mycobacterium, Mycoplasma, Neisseria, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus, Treponema, Ureaplasma, Vibrio* или *Yersinia*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Bacillus*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Bartonella*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Bordetella*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Borrelia*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Brucella*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Campylobacter*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Chlamydia*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Chlamydophila*. В некоторых

вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Clostridium*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Corynebacterium*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Enterococcus*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Escherichia*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Francisella*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Haemophilus*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Helicobacter*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Legionella*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Leptospira*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Listeria*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Mycobacterium*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Mycoplasma*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Neisseria*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Pseudomonas*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Rickettsia*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Salmonella*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Shigella*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Staphylococcus*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Streptococcus*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Treponema*. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой бактерии рода *Ureaplasma*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Vibrio*. В некоторых вариантах осуществления бактерия представляет собой бактерию рода *Yersinia*. В некоторых вариантах осуществления патоген представляет собой паразита. В некоторых вариантах осуществления паразит является простейшим, гельминтом или эктопаразитом. В некоторых вариантах осуществления простейшие представляют собой энтамебы, лямблии, лейшмании, балантидии, плазмодии или криптоспоридии. В некоторых вариантах осуществления гельминтом является трематода, цестода, акантоцефалан или круглый червь. В некоторых вариантах осуществления эктопаразит представляет собой членистоногое.

[00256] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, является химерным. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой выделенное антитело. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой интактное антитело. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, содержит легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который

связывается с TRGV9, содержит легкую лямбда-цепь. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, способен связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, способен связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, способен связывать по меньшей мере пять антигенов. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой квадриспецифическое антитело. В других вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, представляет собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой функциональный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент является химерным. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент является человеческим. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой выделенный антигенсвязывающий фрагмент.

[00257] В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, является химерным. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, является гуманизированным. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой выделенное антитело. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой интактное антитело. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, содержит легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, содержит легкую лямбда-цепь. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, является многовалентным. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, способен связывать по меньшей мере три антигена. В

некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, способен связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, способен связывать по меньшей мере пять антигенов. В других вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, представляет собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой функциональный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент является химерным. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент является человеческим. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой выделенный антигенсвязывающий фрагмент.

[00258] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из предложенных в данном документе антител к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе.

[00259] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из предложенных в данном документе антител к CD123. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD123, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к CD123, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD123, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к CD123, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD123, предложенных в данном документе.

[00260] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из предложенных в данном документе антител к CD33. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD33, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к CD33, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD33, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к CD33, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к CD33, предложенных в данном документе.

[00261] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из предложенных в данном документе антител к TRBC1. В некоторых вариантах осуществления

полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRBC1, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к TRBC1, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRBC1, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к TRBC1, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRBC1, предложенных в данном документе.

[00262] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из предложенных в данном документе антител к BCMA. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к BCMA, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к BCMA, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к BCMA, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к BCMA, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к BCMA, предложенных в данном документе.

[00263] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из предложенных в данном документе антител к PSMA. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к PSMA, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к PSMA, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит любое из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к PSMA, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и любое из антител к PSMA, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления полиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к TRGV9, предложенных в данном документе, и антигенсвязывающий фрагмент любого из антител к PSMA, предложенных в данном документе.

[00264] В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое конкурирует за связывание с TRGV9 с любым из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В другом аспекте в данном документе предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител к TRGV9, описанных в данном документе. В другом аспекте предложено антитело к TRGV9, которое связывает эпитоп на TRGV9, который перекрывается с эпитопом на TRGV9, связанным с антителом к

TRGV9, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит VH антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит VL антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит VH и VL антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В определенных вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело.

[00265] В другом аспекте предложено антитело, которое конкурирует за связывание с TRGV9 с эталонным антителом к TRGV9. В другом аспекте предложено антитело к TRGV9, которое связывается с тем же эпитопом TRGV9, что и эталонное антитело к TRGV9. В другом аспекте предложено антитело к TRGV9, которое связывает эпитоп на TRGV9, который перекрывается с эпитопом на TRGV9, связанным с эталонным антителом к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH эталонного антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 содержит CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 содержит VH эталонного антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 содержит VL эталонного антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 содержит VH и VL эталонного антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из эталонного антитела к TRGV9 приведены в соответствии

с системой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из эталонного антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из эталонного антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из эталонного антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из эталонного антитела к TRGV9 приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело.

[00266] Термин «конкурировать» при использовании в контексте антител к TRGV9 (например, антитела к TRGV9, которые связываются с TRGV9 и конкурируют за один и тот же эпитоп или сайт связывания на мишени) означает конкуренцию, определяемую анализом, в котором исследуемое антитело (или связывающий фрагмент) предотвращает или ингибирует специфическое связывание эталонной молекулы (например, эталонного лиганда или эталонного антигенсвязывающего белка, такого как эталонное антитело) с общим антигеном (например, TRGV9 или его фрагментом). Для определения, конкурирует ли исследуемое антитело с эталонным антителом за связывание с TRGV9 (*например*, человеческим TRGV9), можно применять многочисленные разновидности анализа конкурентного связывания. Примеры вариантов анализа, которые можно применять, включают твердофазный прямой или непрямой РИА, твердофазный прямой или непрямой иммуноферментный анализ (ИФА), конкурентный сандвич-анализ (смотрите, например, Stahli *et al.*, 1983, Methods in Enzymology 9:242-53), твердофазный прямой ИФА с биотином-авидином (смотрите, например, Kirkland *et al.*, 1986, J. Immunol. 137:3614-19), твердофазный прямой анализ с мечением, твердофазный прямой сандвич-анализ с мечением (смотрите, например, Harlow and Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988)), твердофазный прямой РИА с мечением с применением метки I-125 (смотрите, например, Morel *et al.*, 1988, Mol. Immunol. 25:7-15) и прямой РИА с мечением (Moldenhauer *et al.*, 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82). Как правило, такой анализ включает использование очищенного антигена (например, TRGV9, такого как человеческий TRGV9), связанного с твердой поверхностью, или клеток, несущих немеченный исследуемый антигенсвязывающий белок (например, исследуемое антитело к TRGV9) или меченный эталонный антигенсвязывающий белок (например, эталонное антитело к TRGV9). Конкурентное ингибирование может быть измерено путем определения количества метки, связанной с твердой поверхностью или клетками, в присутствии исследуемого антигенсвязывающего белка. Обычно исследуемый антигенсвязывающий белок присутствует в избытке. Антитела, идентифицируемые в конкурентном анализе (конкурирующие антитела), включают антитела, связывающиеся с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, и/или антитела, связывающиеся со смежным эпитопом, расположенным достаточно близко к эпитопу, связываемому эталоном, для появления стерического затруднения для антител. Дополнительные подробности касательно способов определения конкурентного связывания описаны в данном документе. Обычно, когда белок конкурирующего антитела присутствует в избытке, он будет ингибировать специфическое связывание эталонного антитела с общим антигеном по меньшей мере

на 30%, например, на 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%. В некоторых случаях связывание ингибируется по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более.

[00267] Антитело связывает «эпитоп», «по существу тот же эпитоп» или «тот же эпитоп», что и эталонное антитело, если два антитела распознают идентичные, перекрывающиеся или смежные эпитопы в трехмерном пространстве. Наиболее широко используемыми и быстрыми способами для определения того, связываются ли два антитела с идентичными, перекрывающимися или смежными эпитопами в трехмерном пространстве, являются методы конкурентного анализа, которые могут быть разработаны в большом количестве разных форматов, например, с использованием меченного антигена или меченного антитела. В некоторых вариантах анализа антиген иммобилизуют на 96-луночном планшете или экспрессируют на клеточной поверхности, а способность немеченных антител блокировать связывание меченных антител измеряют, используя радиоактивные, флуоресцентные или ферментные метки.

[00268] «Эпитопное картирование» представляет собой процесс идентификации сайтов связывания или эпитопов антител на их целевых антигенах. «Эпитопная сортировка» представляет собой процесс объединения антител в группы на основании эпитопов, которые они распознают. Конкретнее, эпитопная сортировка включает способы и системы, позволяющие выявлять различия свойств распознавания эпитопов различных антител с помощью конкурентного анализа в комбинации с вычислительными процессами для кластеризации антител на основании их свойств распознавания эпитопов и идентификации антител, имеющих различную специфичность связывания.

[00269] В конкретных вариантах осуществления антитела к TRGV9, представленные в данном документе, имеют общую характеристику – они конкурируют друг с другом за связывание TRGV9. Это конкурентное ингибирование может указывать на то, что каждое антитело связывается с одной и той же областью TRGV9 (например, одним и тем же эпитопом), проявляя, таким образом, аналогичное действие. В определенных вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, включают L7A5_1 (TRGV9_1), L7A5_2 (TRGV9_2), L7A5_3 (TRGV9_3), L7A5_4 (TRGV9_4), TRGV9Ab_var17, TRGV9Ab_var29, VG9_B3_RN, VG9B420, VG9SB10SC1087_P18_D08, VG9SB10SC1087_P18_C12 или VG9SB10SC1087_P19_C03, или полученные из этих антител или на их основе. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из L7A5_1 (TRGV9_1), или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из L7A5_2 (TRGV9_2), или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из L7A5_3 (TRGV9_3), или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из L7A5_4 (TRGV9_4), или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из TRGV9Ab_var17, или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из TRGV9Ab_var29, или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из VG9_B3_RN, или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из VG9B420, или основано на нем. В других вариантах

осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из VG9SB10SC1087_P18_D08, или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из VG9SB10SC1087_P18_C12, или основано на нем. В других вариантах осуществления антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, конкурируют за связывание с антителом, которое является или получено из VG9SB10SC1087_P19_C03, или основано на нем. В некоторых вариантах осуществления антитела к TRGV9 имеют последовательности CDR, предложенные в данном документе, включая перечень последовательностей и таблицы, представленные в данном документе.

[00270] В некоторых вариантах осуществления антитела к TRGV9 связываются со специфическим доменом или эпитопом TRGV9 человека (например, остатки с 49 по 68 последовательности TRGV9 человека SEQ ID NO:789 (L_{49}VSISYDGTVRKESGIPSGK_{68} (SEQ ID NO:774))); см. также Фиг. 27A, Пример 8.2). В совокупности результаты, описанные в данном документе, демонстрируют, что эффекты, наблюдаемые для антитела к TRGV9, которое является производным или основано на антителе к TRGV9, предложенном в данном документе, включая антитело, имеющее один или более CDR, описанных в перечне последовательностей и таблицах 1–39, можно экстраполировать на другие антитела к TRGV9, описанные в данном документе, имеющие такую же или подобную эпитопную специфичность (например, такие же или подобные CDR). Например, активности антител, как показано в примерах, для иллюстративных антител к TRGV9, являются репрезентативными для активностей и эффектов других антител к TRGV9, описанных в данном документе.

[00271] В еще одном аспекте предложены антитела, которые конкурируют с одним из приведенных в качестве примеров антител или функциональных фрагментов за связывание с TRGV9. Такие антитела также могут связываться с тем же эпитопом, что и одно из приведенных в данном документе типовых антител, или с перекрывающимся эпитопом. Ожидается, что антитела и фрагменты, которые конкурируют с типовыми антителами или связываются с тем же эпитопом, что и они, будут демонстрироваться сходные функциональные свойства. Примеры антигенсвязывающих белков и фрагментов включают белки с областями VH и VL, а также CDR, предложенные в данном документе, в том числе те, что указаны в перечне последовательностей и таблицах 1-39. Таким образом, в качестве конкретного примера предложенные антитела включают те, которые конкурируют с антителом, содержащим: (a) 1, 2, 3, 4, 5 или все 6 CDR, перечисленных для антитела к TRGV9, предложенного в данном документе; (b) VH и VL, выбранные из областей VH и VL, перечисленных для антитела к TRGV9, предложенных в данном документе; или (c) две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие VH и VL, как указано для антитела к TRGV9, предложенного в данном документе.

[00272] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой L7A5_1 (TRGV9_1). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой L7A5_2 (TRGV9_2). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой L7A5_3 (TRGV9_3). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой L7A5_4 (TRGV9_4). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой TRGV9Ab_var17. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой TRGV9Ab_var29. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой VG9_B3_RN. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой VG9B420. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой VG9SB10SC1087_P18_D08. В некоторых вариантах

осуществления антитело представляет собой VG9SB10SC1087_P18_C12. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой VG9SB10SC1087_P19_C03.

[00273] В другом аспекте антитела (включая их антигенсвязывающие фрагменты), предложенные в данном документе, связываются с областью, включая эпитоп, TRGV9 человека. Например, в некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе антитело связывается с областью TRGV9 человека (см. Фиг. 27A), включающей аминокислотные остатки с 49 по 68 TRGV9 человека (L_{49}VSISYDGTVRKESGIPSGK_{68} (SEQ ID NO:774)). В еще одном аспекте предложенные в данном документе антитела связываются со специфическим эпитопом TRGV9 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент при связывании с TRGV9 человека связывается по меньшей мере с одним из остатков с 49 по 68 (L_{49}VSISYDGTVRKESGIPSGK_{68} (SEQ ID NO:774)) в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A).

[00274] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается по меньшей мере с одним остатком, выбранным из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с двумя или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с тремя или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с четырьмя или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с пятью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается шестью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с семью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с восемью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается девятью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с десятью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с одиннадцатью или

более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается двенадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с тринадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с четырнадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается пятнадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с шестнадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с семнадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается восемнадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается с девятнадцатью или более остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 связывается со всеми двадцатью остатками, выбранными из группы, состоящей из L49, V50, S51, I52, S53, Y54, D55, G56, T57, V58, R59, K60, E61, S62, G63, I64, P65, S66, G67 и K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A).

[00275] В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает L49 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает V50 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает S51 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает I52 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает S53 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает Y54 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает D55 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает G56 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает T57 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека

(см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает V58 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает R59 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает K60 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает E61 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает S62 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает G63 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает I64 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает P65 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает S66 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает G67 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). В одном варианте осуществления антитело к TRGV9 связывает K68 в аминокислотной последовательности TRGV9 человека (см. Фиг. 27A). Также предусмотрена любая комбинация двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати, пятнадцати, шестнадцати, семнадцати, восемнадцати, девятнадцати или двадцати вышеуказанных аминокислотных сайтов связывания TRGV9.

[00276] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 содержит паратоп антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит паратоп антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. Иллюстративные паратопы предложены на Фиг. 27B. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 26 по 36 SEQ ID NO:7. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 45 по 50 SEQ ID NO:7. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 94 по 96 SEQ ID NO:7. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 26 по 36, с 45 по 50 и с 94 по 96 SEQ ID NO:7. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 29 по 41 SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 52 по 60 SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 94 по 96 SEQ ID NO:8. В одном варианте осуществления паратоп содержит аминокислоты с 29 по 41, с 52 по 60 и с 94 по 96 SEQ ID NO:8.

[00277] Представленные здесь полиспецифические антитела к TRGV9 могут быть сконструированы в виде различных хорошо известных форм антител. В определенных вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой диатело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой кросс-антитело. В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе биспецифическое антитело представляет собой диатело, кросс-тело или биспецифическое антитело, полученное посредством контролируемого обмена Fab-плечами, как антитела, описанные в данном документе.

[00278] В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела содержат IgG-подобные молекулы с комплементарными доменами CH3, которые способствуют гетеродимеризации. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела включают рекомбинантные IgG-подобные молекулы с двойным нацеливанием, причем каждая из двух сторон молекулы содержит фрагмент Fab или часть фрагмента Fab по меньшей мере двух разных. В некоторых вариантах осуществления

полиспецифические антитела содержат слитые молекулы IgG, где полноразмерные антитела IgG слиты с дополнительным фрагментом Fab или частями фрагмента Fab. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела содержат слитые молекулы Fc, где одноцепочечные молекулы Fv или стабилизированные диатела слиты с константными доменами тяжелой цепи, областями Fc или их частями. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела содержат слитые молекулы Fab, где различные фрагменты Fab слиты вместе. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела включают антитела на основе scFv и диатела и антитела, состоящие только из тяжелых цепей, (например, доменные антитела, наноантитела), в которых слиты разные одноцепочечные молекулы Fv или разные диатела или разные антитела, состоящие только из тяжелых цепей, (например, доменные антитела, наноантитела) друг с другом или с другим белком или молекулой-носителем. В некоторых вариантах осуществления полиспецифические антитела представляют собой биспецифические антитела.

[00279] В некоторых вариантах осуществления IgG-подобные молекулы с комплементарными доменами CH3 включают в себя молекулы Triomab/Quadroma (Trion Pharma/Fresenius Biotechthe), «выступы во впадины» (Genentech), CrossMAb (Roche) и электростатически-спариваемые (Amgen), LUZ-Y (Genentech), сконструированное посредством обмена цепей доменное антитело (SEEDbody) (EMD Serono), Biclonic (Merus) и DuoBody (Genmab A/S). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в формате Triomab/Quadroma (Trion Pharma/Fresenius Biotech). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в формате «выступы-во-впадины» (Genentech). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в формате CrossMAb (Roche). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в электростатически-спариваемом формате (Amgen). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в формате LUZ-Y (Genentech). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в формате сконструированного посредством обмена цепей доменного антитела (SEEDbody) (EMD Serono). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в формате Biclonic (Merus). В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело находится в формате DuoBody (Genmab A/S).

[00280] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные IgG-подобные молекулы двойного нацеливания включают в себя молекулы (DT)-Ig двойного нацеливания (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech), поперечносшитые МкАт (Karmanos Cancer Center), mAb2 (F-Star) и CovX-body (CovX/Pfizer).

[00281] В некоторых вариантах осуществления слитые молекулы IgG включают в себя молекулы (DVD)-Ig с двойным вариабельным доменом (DVD) (Abbott), IgG-подобную биспецифическую молекулу (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche).

[00282] В некоторых вариантах осуществления слитые Fc-молекулы могут включать гибриды ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics) и Dual(ScFv)$_2$-Fab (National Research Center for Antibody Medicine, Китай).

[00283] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела со слитыми Fab включают в себя F(ab)2 (Medarex/AMGEN), «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech). Антитела на основе ScFv, диател и доменные антитела включают в себя, без ограничений, биспецифический T-клеточный активатор (BiTE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-

подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack), COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь. Были описаны разные форматы биспецифических антител, например, в публикации Chames and Baty (2009) Curr Opin Drug Disc Dev 12: 276 и Nunez-Prado et al., (2015) Drug Discovery Today 20(5):588–594.

[00284] Предложенные в данном документе биспецифические антитела могут включать антитела, имеющие структуру полноразмерного антитела. Термин «полноразмерное антитело» означает антитело, имеющее две полноразмерные тяжелые цепи антитела и две полноразмерные легкие цепи антитела. Тяжелая цепь (HC) полноразмерного антитела состоит из хорошо известных вариабельных и константных доменов тяжелой цепи VH, CH1, шарнирной области, CH2 и CH3. Полноразмерная легкая цепь антитела (LC) состоит из хорошо известных вариабельных и константных доменов легкой цепи VL и CL. Полноразмерное антитело может не содержать С-концевого лизина (K) либо в одной, либо в обеих тяжелых цепях. Термин «Fab-плечо» или «полумолекула» означает одну пару тяжелая цепь–легкая цепь, специфически связывающуюся с антигеном.

[00285] Полноразмерные биспецифические антитела можно получать, например, посредством обмена плечами Fab (или обмена полумолекулами) между двумя моноспецифическими двухвалентными антителами, посредством введения в поверхности взаимодействия CH3 тяжелой цепи в каждой полумолекуле замен, способствующих образованию гетеродимера из двух полумолекул антител, имеющих разную специфичность, или *in vitro* в бесклеточной среде, или с использованием совместной экспрессии. Реакция обмена Fab-плечами является результатом реакции дисульфидной изомеризации и диссоциации-ассоциации CH3-доменов. Восстанавливаются дисульфидные связи тяжелых цепей в шарнирных участках исходных моноспецифических антител. Полученные свободные цистеины одного из исходных моноспецифических антител образуют дисульфидную связь тяжелых цепей с цистеиновыми остатками второй исходной молекулы моноспецифического антитела, и одновременно CH3-домены исходных антител высвобождаются и происходит переформирование путем диссоциации-ассоциации. CH3-домены Fab-плеч можно конструировать с возможностью обеспечения гетеродимеризации, а не гомодимеризации. Полученный продукт представляет собой биспецифическое антитело, имеющее два плеча Fab или полумолекулы, каждое из которых связывает отдельный эпитоп, то есть эпитоп на TRGV9 и эпитоп на втором антигене-мишени (например, не на TRGV9). Известны и предложены другие способы получения полиспецифических антител.

[00286] Термин «гомодимеризация» в данном документе обозначает взаимодействие двух тяжелых цепей, имеющих идентичные аминокислотные последовательности CH3. Термин «гомодимер» в данном документе обозначает антитело, имеющее две тяжелые цепи с идентичными аминокислотными последовательностями CH3.

[00287] Термин «гетеродимеризация» в данном документе обозначает взаимодействие двух тяжелых цепей, имеющих неидентичные аминокислотные последовательности CH3. Термин «гетеродимер» в данном документе обозначает антитело, имеющее две тяжелые цепи с неидентичными аминокислотными последовательностями CH3.

[00288] Как упоминалось в другом месте, в некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела включают конструкты, такие как Triomab/Quadroma (Trion Pharma / Fresenius Biotech), «выступы во впадины» (Genentech), CrossMAb (Roche) и электростатически-спариваемые (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y (Genentech), сконструированное посредством обмена цепей доменное антитело (SEEDbody) (EMD Serono), Biclonic (Merus) и DuoBody (Genmab A/S).

[00289] В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, имеет формат «выступ-и-впадина». В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе полиспецифическое антитело к TRGV9 находится в формате DuoBody.

[00290] Технология Triomab/Quadroma может быть использована для получения полноразмерных биспецифических антител, предложенных в данном документе. Технология Triomab стимулирует обмен Fab-плечами между двумя исходными химерными антителами, одним исходным мкАт, имеющим IgG2a, и вторым исходным мкАт, имеющим крысиные константные области IgG2b, с получением химерных биспецифических антител.

[00291] Для создания полноразмерных биспецифических антител можно использовать стратегию «выступ-во-впадину» (см., например, публикацию PCT № WO2006/028936). Вкратце выбранные аминокислоты, образующие интерфейс между доменами CH3 в человеческом IgG, можно подвергать мутации в положениях, влияющих на взаимодействия доменов CH3 и тем самым способствовать образованию гетеродимера. Аминокислоту с короткой боковой цепью (впадина) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается с первым антигеном, а аминокислоту с длинной боковой цепью (выступ) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается со вторым антигеном. После совместной экспрессии двух антител в результате предпочтительного взаимодействия тяжелой цепи с «впадиной» и тяжелой цепи с «выступом» образуется гетеродимер. Примерами пар замен в CH3, образующих выступ и впадину, являются (указано как модифицированное положение в первом домене CH3 первой тяжелой цепи / модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): T366Y/F405A, T366W/ F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V.

[00292] Технология CrossMAb может быть использована для получения полноразмерных биспецифических антител, предложенных в данном документе. Антитела CrossMAb дополнительно к применению стратегии обмена Fab-плечами в промоторе по типу «выступ во впадину» имеют в одной из половин плеч обмен доменами CH1 и CL для обеспечения правильного объединения в пары легкой цепи полученного биспецифического антитела (см., например, патент США № 8242247).

[00293] Для создания предложенных в данном документе полноразмерных биспецифических антител могут быть использованы другие стратегии данном документе предложены перенаправления путем обмена вариабельного или константного или обоих доменов между тяжелой цепью и легкой цепью или в пределах тяжелой цепи биспецифических антител, либо в одном, либо в обоих плечах. Такие обмены включают в себя, например, обмены VH-CH1 с VL-CL, VH с VL, CH3 с CL и CH3 с CH1, как описано в патентных публикациях № WO2009/080254, WO2009/080251, WO2009/018386 и WO2009/080252.

[00294] Можно использовать другие стратегии, такие как стимулирование гетеродимеризации тяжелых цепей с использованием электростатических взаимодействий путем введения замен положительно заряженных остатков на одной поверхности CH3 и отрицательно заряженных остатков на другой поверхности CH3, как описано в патентной публикации США № US2010/0015133; патентной публикации США № US2009/0182127; патентной публикации США № US2010/028637; или патентной публикации США № US2011/0123532. В других стратегиях гетеродимеризацию можно стимулировать путем следующих замен (указано модифицированное положение в первом домене CH3 первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): L351Y_F405AY407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V K409F Y407A/T366A_K409F или T350V_L351Y_F405A

Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, как описано в патентной публикации США № US2012/0149876 или патентной публикации США № US2013/0195849.

[00295] Технология LUZ-Y может быть использована для получения биспецифических антител, предложенных в данном документе. В этой технологии к С-концам доменов CH3 присоединяют последовательность типа лейциновой застежки для контроля сборки гетеродимера из исходных мкАт, которую удаляют после очистки, как описано Wranik *et al.*, (2012) J Biol Chem 287(52): 42221-9.

[00296] Технология SEEDbody может быть использована для получения биспецифических антител, предложенных в данном документе. Для стимуляции гетеродимеризации антитела SEEDbody в своих константных доменах имеют замену выбранных остатков IgG остатками IgA, как описано в патенте США № US20070287170.

[00297] В дополнение к вышеописанным способам биспецифические антитела по данному изобретению можно создавать *in vitro* в бесклеточной среде посредством введения асимметричных мутаций в областях CH3 двух моноспецифических гомодимерных антител и образования биспецифического гетеродимерного антитела из двух исходных моноспецифических гомодимерных антител в восстановительных условиях, чтобы сделать возможной изомеризацию дисульфидной связи, в соответствии со способами, описанными в патентной публикации PCT № WO2011/131746. В этих способах первое моноспецифическое двухвалентное антитело и второе моноспецифическое двухвалентное антитело конструируют так, чтобы они имели определенные замены в домене CH3, обеспечивающие стабильность гетеродимера; антитела инкубируют вместе в восстановительных условиях, достаточных для обеспечения подверженности цистеинов в шарнирной области изомеризации дисульфидной связи; получая таким образом биспецифическое антитело в результате обмена плечами Fab. При необходимости условия инкубации можно вернуть к невосстановительным условиям. Примерами восстанавливающих агентов, которые можно использовать, являются 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиоэритрит (DTE), глутатион, трис(2-карбоксиэтил)фосфин (TCEP), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол, предпочтительно восстанавливающий агент выбран из группы, состоящей из: 2-меркаптоэтиламина, дитиотреитола и трис(2-карбоксиэтил)фосфина. Например, можно использовать инкубацию в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20 °C в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-MEA или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при pH 5–8, например при pH = 7,0 или при pH = 7,4.

[00298] В конкретных вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит природную аминокислоту. Иллюстративные аминокислоты, которые могут быть включены в линкер, представляют собой Gly, Ser Pro, Thr, Glu, Lys, Arg, Ile, Leu, His и The. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину, достаточную для связывания VH и VL таким образом, чтобы они образовывали правильную конформацию по отношению друг к другу, чтобы они сохраняли желаемую активность, такую как связывание с мишенью (например, TRGV9).

[00299] В определенных вариантах осуществления линкер имеет длину около 5–50 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–40 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–35 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–30 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 15–20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 7 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет

длину 8 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 9 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 11 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 12 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 13 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 14 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 15 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 16 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 17 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 19 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 21 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 22 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 23 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 24 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 26 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 27 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 28 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 29 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 30 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 31 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 32 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 33 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 34 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 35 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 36 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 37 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 38 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 39 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 40 аминокислот. Иллюстративные линкеры, которые можно использовать, представляют собой богатые Gly линкеры, содержащие Gly и Ser, Gly и Ala линкеры, содержащие Ala и Ser линкеры и другие гибкие линкеры.

[00300] Любой из доменов VH и VL, идентифицированных в данном документе (например, те, которые связывают TRGV9), можно сконструировать в формате scFv. В некоторых вариантах осуществления формат scFv имеет ориентацию VH-линкер-VL. В других вариантах осуществления формат scFv имеет ориентацию VL-линкер-VH. Любой из доменов VH и VL, идентифицированных в данном документе, также можно использовать для создания структур sc(Fv)2. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)2 представляет собой VH-линкер-VL-линкер-VL-линкер-VH. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)2 представляет собой VH-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VL. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)2 представляет собой VH-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VL. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)2 представляет собой VL-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VL. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)2 представляет собой VL-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VH. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)2 представляет собой VL-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VH. В некоторых вариантах осуществления scFv содержит, от N-конца к C-концу, VH, первый линкер (L1) и VL (VH-L1-VL). В других вариантах осуществления scFv содержит от N-конца к C-концу VL, L1 и VH (VL-L1-VH). В определенных вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат два линкера. В других вариантах осуществления антитела, предложенные в

данном документе, содержат три линкера. В еще других вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат четыре или более линкера. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой его антигенсвязывающий фрагмент.

[00301] В соответствии с другим конкретным аспектом в настоящем документе предложено антитело к TRGV9, которое индуцирует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут, например, индуцировать АЗКЦ *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень, экспрессирующая вторую мишень, погибает, когда полиспецифическое антитело к TRGV9 связывается с TRGV9 на поверхности Т-клетки и второй мишени. В конкретном варианте осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку.

[00302] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность клетки-мишени *in vitro* с EC_{50} менее около 160 пМ при оценке *in vitro* при соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 1:1.

[00303] В одном таком варианте осуществления полиспецифическое антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело к TRGV9xCD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, демонстрирующее EC_{50} менее чем около 160 пМ при оценке *in vitro* со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней AML Kasumi3, причем такие клетки присутствуют в отношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням около 1:1, а биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент присутствует в концентрации около 30 нг/мл.

[00304] В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность клетки-мишени *in vitro* с EC_{50} менее около 500 пМ. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность клетки-мишени *in vitro* со значением EC_{50} менее около 300 пМ. В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность клетки-мишени *in vitro* со значением EC_{50} менее около 160 пМ. В некоторых вариантах осуществления EC_{50} оценивают с помощью смеси эффекторных Т-клеток и клеток-мишеней, экспрессирующих вторую мишень. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1. В конкретных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ Т-клетку.

[00305] В определенных вариантах осуществления EC_{50} составляет менее чем около 1000 пМ, менее чем около 900 пМ, менее чем около 800 пМ, менее чем около 700 пМ, менее чем около 600 пМ, менее чем около 500 пМ, менее чем около 400 пМ, менее чем около 300 пМ, менее чем около 200 пМ, менее чем около 190 пМ, менее чем около 180 пМ, менее чем около 170 пМ, менее чем около 160 пМ, менее чем около 150 пМ, менее чем около 140 пМ, менее чем около 130 пМ, менее чем около 120 пМ, менее чем около 110 пМ, менее чем около 100 пМ, менее чем около 90 пМ, менее чем около 80 пМ, менее чем около 70 пМ, менее чем около 60 пМ, менее чем около 50 пМ, менее чем около 40 пМ, менее чем около 30 пМ, менее чем около 20 пМ или менее чем около 10 пМ.

[00304] В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет 0,01:1., 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, 0,06:1, 0,07:1, 0,08:1, 0,09:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, или 10:1.

[00307] В определенных вариантах осуществления концентрация его полиспецифического антитела составляет около 0,000005 нг/мл, около 0,00005 нг/мл, около 0,0005, около 0,005 нг/мл, около 0,01 нг/мл, около 0,02 нг/мл, около 0,03 нг/мл, около 0,04 нг/мл, около 0,05 нг/мл, около 0,06 нг/мл, около 0,07 нг/мл, около 0,08 нг/мл, около 0,09 нг/мл, около 0,1 нг/мл, около 0,5 нг/мл, около 1,0 нг/мл, около 10 нг/мл, около 20 нг/мл около, около 30 нг/мл около 40 нг/мл, около 50 нг/мл, около 60 нг/мл, около 70 нг/мл, около 80 нг/мл, около 90 нг/мл, около 100 нг/мл или около 1000 нг/мл.

[00308] В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, иммунные эффекторные свойства антител к TRGV9, предложенных в данном документе, могут быть усилены или подавлены посредством модификаций Fc с помощью методик, известных специалистам в данной области техники. Например, эффекторные функции Fc, такие как связывание Clq, комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ), АЗКЦ, антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз (АЗКФ), снижение экспрессии рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора В-клеток; BCR) и т. п., можно обеспечивать и/или регулировать посредством модификации остатков в Fc, отвечающих за эти виды активности.

[00309] «Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность» или АЗКЦ, представляет собой клеточноопосредованную реакцию, при которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc-рецепторы (FcRc) (например, естественные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы и макрофаги), распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени.

[00310] Способность антител индуцировать ADCC можно усиливать путем конструирования их олигосахаридного компонента. IgG1 или IgG3 человека претерпевают N-гликозилирование по Asn297 большинством гликанов в хорошо известных 2-антенарных формах G0, G0F, G1, G1F, G2 или G2F. Антитела, продуцируемые несконструированными клетками CHO, как правило, имеют содержание фукозы в гликанах по меньшей мере около 85%. Удаление центральной фукозы из олигосахаридов типа биантеннарного комплекса, присоединенных к Fc-областям, повышает АЗКЦ антител за счет улучшения связывания FcγRIIIa без изменения связывания с антигеном или активности КЗЦ. Такие антитела можно получать с помощью различных способов, которые, по имеющимся данным, приводят к успешной экспрессии антител с относительно высокой степенью дефукозилирования, несущих Fc-олигосахариды типа биантеннарного комплекса, например, за счет регуляции осмоляльности культуральной среды (Konno *et al.*, Cytotechnology 64:249-65, 2012), применения в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии CHO Lec13 (Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002), применения в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии клеток CHO EB66 (Olivier *et al.*, MAbs; 2(4), 2010; электронное издание до печатного издания; PMID:20562582), применения в качестве линии клеток-хозяев линии клеток гибридомы крыс YB2/0 (Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003), внесение малой интерферирующей РНК, специфической к гену α-1,6-фукозилтрансферазы (FUT8) (Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004), или коэкспрессии β-1,4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III и α-маннозидазы II комплекса Гольджи или сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara *et al.*, J Biol Chem 281:5032-5036, 2006, Ferrara *et al.*, Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006; Xhou *et al.*, Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008).

[00311] В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, АЗКЦ, вызываемая антителами к TRGV9, предложенными в данном документе, также может быть усилена за счет определенных замен в Fc антитела. Примерами замен являются, например, замены в аминокислотных

позициях 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 или 430 (нумерация остатков в соответствии с индексом EU), как описано в патенте США № 6737056.

[00312] Также предоставляется нуклеиновая кислота, кодирующая антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В другом общем аспекте предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В другом общем аспекте предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. Также предложен набор, включающий вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, и упаковку для него. В другом общем аспекте в данном документе предложена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая моноклональное антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в данном документе. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9. Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9xCD123. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9xCD33. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9xTRBC1. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9xBCMA. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9xPSMA. В конкретном варианте осуществления полиспецифическое антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 представляет собой фрагмент, связывающий антиген TRGV9.

[00313] Специалистам в данной области будет понятно, что кодирующая последовательность белка может быть изменена (например, путем замены, делеции, вставки и т. п.) без изменения аминокислотной последовательности белка. Соответственно, специалистам в данной области техники будет понятно, что последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие моноклональные антитела и/или биспецифические антитела согласно данному изобретению, могут быть изменены без изменения аминокислотных последовательностей белков.

[00314] Можно использовать любой вектор, известный специалистам в данной области техники с учетом данного описания, такой как плазмида, космида, фаговый вектор или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой рекомбинантный экспрессионный вектор, такой как плазмида. Вектор может включать любой элемент для обеспечения стандартной функции экспрессионного вектора, например промотор, элемент для связывания с рибосомой, терминатор, энхансер, селективный маркер и точку начала репликации. Промотор может представлять собой конститутивный, индуцируемый или репрессируемый промотор. Ряд экспрессионных векторов, способных доставлять нуклеиновые кислоты в клетку, известны в данной области и могут быть использованы в настоящем изобретении для получения в клетке антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Для генерации рекомбинантного экспрессионного вектора по вариантам осуществления изобретения можно использовать традиционные

клональные методы или синтез искусственных генов. Такие методики хорошо известны специалистам в данной области техники в контексте данного описания.

[00315] В контексте настоящего описания для рекомбинантной экспрессии антител или их антигенсвязывающих фрагментов настоящего описания можно применять любую клетку-хозяин, известную специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления клетки-хозяева представляют собой клетки E. coli TG1 или BL21 (для экспрессии, например, scFv или Fab-антитела), клетки CHO-DG44 или CHO-K1, или клетки HEK293 (для экспрессии, например, полноразмерного антитела IgG). В соответствии с конкретными вариантами осуществления рекомбинантный вектор экспрессии трансформируют в клетки-хозяева традиционными способами, такими как химическая трансфекция, тепловой шок или электропорация, где он стабильно интегрируется в геном клетки-хозяина так, что рекомбинантная нуклеиновая кислота эффективно экспрессируется.

[00316] В еще одном общем аспекте предложен способ получения антитела к TRGV9, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к TRGV9, в условиях, обеспечивающих получение антитела к TRGV9, описанного в данном документе, и выделение антитела к TRGV9 из клетки или клеточной культуры (например, из супернатанта). Экспрессированные антитела могут быть собраны из клеток и очищены в соответствии с обычными способами, известными в данной области техники, и как описано в данном документе.

Фармацевтические композиции

[00317] В другом общем аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления антитело выделено. Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

[00318] В другом общем аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления выделяют полиспецифическое антитело. Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий комбинирование полиспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции. В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, и фармацевтически приемлемый носитель. Любые полиспецифические антитела, предложенные в данном документе, предусмотрены в фармацевтических композициях. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с CD123. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с CD33. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с TRBC1. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с PSMA. Любые из предложенных в данном документе антител предусмотрены в фармацевтических композициях.

[00319] При использовании в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает продукт, содержащий предложенное в данном документе антитело вместе с фармацевтически приемлемым

носителем. Предложенные здесь антитела и композиции, их содержащие, также можно использовать в производстве лекарственного препарата для терапевтического применения.

[00320] В контексте настоящего документа термин «носитель» относится к любому эксципиенту, разбавителю, наполнителю, соли, буферному раствору, стабилизатору, солюбилизатору, маслу, липиду, везикуле, содержащей липид, микросфере, липосомальной инкапсуляции или другому материалу, хорошо известному в данной области техники, для применения в фармацевтических составах. Следует понимать, что характеристики носителя, эксципиента или разбавителя будут зависеть от способа введения для конкретного применения. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному материалу, который не влияет на эффективность композиции, предложенной в данном документе, на биологическую активность композиции, предложенной в данном документе. В соответствии с конкретными вариантами осуществления в свете представленного описания в настоящем изобретении можно использовать любой фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для применения в фармацевтической композиции на основе антитела.

[00321] Состав, содержащий фармацевтически активные ингредиенты с фармацевтически приемлемыми носителями известен в данной области техники, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (например, издание 21 (2005), и любые последующие издания). Не имеющие ограничительного характера примеры дополнительных ингредиентов включают буферные растворы, разбавители, растворители, агенты, регулирующие тоничность, консерванты, стабилизаторы и хелатирующие агенты. При составлении фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, можно использовать один или более фармацевтически приемлемых носителей.

[00322] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкий состав. Предпочтительным примером жидкого состава является водный состав, т. е. состав, содержащий воду. Жидкий состав может содержать раствор, суспензию, эмульсию, микроэмульсию, гель и т. п. Водный состав, как правило, содержит по меньшей мере 50% масс./масс. воды или по меньшей мере 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или по меньшей мере 95% масс./масс. воды.

[00323] В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно готовить в виде инъекционного препарата, который можно вводить, например, посредством инъекционного устройства (например, шприца или инфузионного насоса). Например, инъекция может быть доставлена подкожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, интравитреально или внутривенно.

[00324] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердый состав, например лиофилизированную или высушенную распылением композицию, которую можно использовать в исходном виде или в которую перед применением врач или пациент добавляет растворители и/или разбавители. Твердые лекарственные формы могут включать таблетки, такие как прессованные таблетки и/или таблетки, покрытые оболочкой и капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы). Фармацевтическая композиция может также быть в форме, например, пакетов саше, драже, порошков, гранул, пастилок или порошков для растворения.

[00325] Лекарственные формы могут представлять собой формы с немедленным высвобождением, причем в этом случае они могут содержать водорастворимый или диспергируемый носитель, или они могут быть с отсроченным высвобождением, с замедленным высвобождением или с модифицированным высвобождением, и в этом случае они могут содержать нерастворимые в воде полимеры, которые регулируют скорость растворения лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте или под кожей.

[00326] В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть доставлена интраназально, интрабуккально или сублингвально.

[00327] Значение pH в водном составе может находиться в диапазоне от pH 3 до pH 10. В одном варианте осуществления pH состава равен от около 7,0 до около 9,5. В другом варианте осуществления pH состава равен от около 3,0 до около 7,0.

[00328] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит буфер. Не имеющие ограничительного характера примеры буферных растворов включают: аргинин, аспарагиновую кислоту, бицин, цитрат, двузамещенный гидрофосфат натрия, фумаровую кислоту, глицин, глицилглицин, гистидин, лизин, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, ацетат натрия, карбонат натрия, дигидрофосфат натрия, фосфат натрия, сукцинат, винную кислоту, трицин и трис(гидроксиметил)-аминометан и их смеси. Буферный раствор может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например, от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных буферов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00329] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит консервант. Не имеющие ограничительного характера примеры консервантов включают хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутил-4-гидроксибензоат, хлорбутанол, хлоркрезол, хлоргексидин, хлорфенезин, о-крезол, м-крезол, п-крезол, этил-4-гидроксибензоат, имидомочевину, метил-4-гидроксибензоат, фенол, 2-феноксиэтанол, 2-фенилэтанол, пропил 4-гидроксибензоат, дегидроацетат натрия, тиомерсал и их смеси. Консервант может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например, от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных консервантов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00330] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит изотонический агент. Неограничивающие примеры изотонических агентов включают соль (такую как хлорид натрия), аминокислоту (такую как глицин, гистидин, аргинин, лизин, изолейцин, аспарагиновую кислоту, триптофан и треонин), альдит (такой как глицерин, 1,2-пропандиол, пропиленгликоль, 1,3-пропандиол, 1,3-бутандиол), полиэтиленгликоль (например, ПЭГ400) и их смеси. Другой пример изотонического агента включает сахар. Не имеющие ограничительного характера примеры сахаров могут включать моно-, ди- или полисахариды или водорастворимые глюканы, включая, например, фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, трегалозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрин, альфа- и бета-ГПЦД, растворимый крахмал, гидроксиэтилкрахмал и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Другим примером изотонического агента является сахарный спирт, причем термин «сахарный спирт» определяют как C(4-8) углеводород, имеющий по меньшей мере одну гидроксильную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры сахарных спиртов включают маннит, сорбит, инозит, галактит, дульцит, ксилит и арабит. Изотонический агент может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например, от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных изотонических агентов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00331] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит хелатирующий агент. Не имеющие ограничительного характера примеры хелатирующих агентов включают лимонную кислоту, аспарагиновую кислоту, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и их смеси. Хелатирующий агент

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

[00332] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит стабилизатор. Не имеющие ограничительного характера примеры стабилизаторов включают один или более ингибиторов агрегации, один или более ингибиторов окисления, одно или более поверхностно-активных веществ и/или один или более ингибиторов протеазы.

[00333] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит стабилизатор, причем указанный стабилизатор представляет собой карбокси-/гидроксицеллюлозу и ее производные (такие как HPC, HPC-SL, HPC-L и HPMC), циклодекстрины, 2-метилтиоэтанол, полиэтиленгликоль (такой как PEG 3350), поливиниловый спирт (PVA), поливинилпирролидон, соли (такие как хлорид натрия), серосодержащие соединения, такие как монотиоглицерин) или тиогликолевую кислоту. Стабилизатор может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например, от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных стабилизаторов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00334] В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более поверхностно-активных веществ, предпочтительно поверхностно-активное вещество, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество или два разных поверхностно-активных вещества. Термин «поверхностно-активное вещество» относится к любым молекулам или ионам, которые образованы из водорастворимой (гидрофильной) части и жирорастворимой (липофильной) части. Поверхностно-активное вещество может, например, быть выбрано из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, неионных поверхностно-активных веществ и/или цвиттерионных поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активное вещество может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждое из этих конкретных поверхностно-активных веществ, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00335] В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более ингибиторов протеаз, таких как, например, ЭДТА и/или гидрохлорид бензамидина (HCl). Ингибитор протеазы может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных ингибиторов протеаз, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

[00336] В еще одном общем аспекте в данном документе предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей предложенное в данном документе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий объединение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

Альтернативные связывающие агенты

[00337] Хотя в настоящем документе приведены примеры антител к TRGV9, понятно, что также рассматриваются другие молекулы, которые связываются с TRGV9 (молекулы TRGV9). Такие молекулы TRGV9 включают альтернативные связывающие агенты, включая эквиваленты антител, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления молекулы TRGV9 по настоящему изобретению содержат неиммуноглобулиновый связывающий агент. В некоторых вариантах осуществления первый

связывающий домен содержит неиммуноглобулиновый связывающий агент. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит неиммуноглобулиновый связывающий агент.

[00338] В определенных вариантах осуществления такой неиммуноглобулиновый связывающий агент может связываться с теми же мишенями, что и в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления неиммуноглобулиновый связывающий агент может связываться с тем же эпитопом, что и описанное в данном документе антитело. В некоторых вариантах реализации неиммуноглобулиновый связывающий агент определен как агент, который вытесняет или вытесняется антителом по настоящему изобретению в конкурентном анализе связывания. Эти альтернативные связывающие агенты могут включать, например, любые из сконструированных белковых остовов, известные в данной области техники. Такие остовы включают, например, антикалины, в основе которых лежит остов липокалина, белковая структура характеризуемая наличием жесткого бета-барреля, который поддерживает гипервариабельные петли, которые образуют лиганд-связывающий сайт. Новые варианты специфичности связывания можно сконструировать путем нацеленного случайного мутагенеза в петлевых областях в комбинации с функциональным дисплеем и направляемым отбором (смотрите, например, Skerra, 2008, FEBS J. 275:2677-83). Другие подходящие остовы могут включать, например, аднектины или монотела на основе десятого внеклеточного домена человеческого фибронектина III (см., например, Koide and Koide, 2007, Methods Mol. Biol. 352: 95-109); аффитела на основе Z-домена стафилококкового белка A (см., например, публикацию, Nygren *et al.*, 2008, FEBS J. 275:2668-76); DARPin, на основе белков с анкириновым повтором (см., например, Stumpp *et al.*, 2008, Drug. Discov. Today 13:695-701); финомеры на основе домена SH3 человеческой протеинкиназы Fyn (см., например, Grabulovski *et al.*, 2007, J. Biol. Chem. 282:3196-204); аффитины на основе Sac7d из Sulfolobus acidolarius (см., например, Krehenbrink *et al.*, 2008, J. Mol. Biol. 383:1058-68); аффилины на основе человеческого γ-B-кристаллина (см., например, Ebersbach *et al.*, 2007, J. Mol. Biol. 372:172-85); авимеры на основе A-домена мембранных рецепторных белков (см., например, Silverman *et al.*, 2005, Biotechnol. 23:1556-61); богатые цистеином ноттин-пептиды (см., например, публикацию, Kolmar, 2008, FEBS J. 275:2684-90); сконструированные ингибиторы типа Kunitz (см., например, Nixon and Wood, 2006, Curr. Opin. Drug. Discov. откл. 9:261-68). Обзор смотрите, например, в, Gebauer and Skerra, 2009, Curr. Opin. Chem. Biol. 13:245-55.

Способы применения изобретения

[00339] Функциональная активность антител, предложенных в данном документе, может быть охарактеризована способами, известными в данной области техники и описанными в данном документе. Способы характеризации антител и их антигенсвязывающих фрагментов включают, но не ограничиваются ими, анализы аффинности и специфичности, включая анализ Biacore, ИФА и OCTETRED; анализы связывания для обнаружения связывания антител с клетками-мишенями с помощью FACS; анализы связывания для обнаружения связывания антител с антигеном-мишенью на клетках. В соответствии с конкретными вариантами осуществления способы характеризации антител и их антигенсвязывающих фрагментов включают способы, описанные ниже. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, предложенной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В соответствии с конкретными вариантами осуществления способы получения характеристик антител и их

антигенсвязывающих фрагментов, которые связывают TRGV9 и/или еще один антиген-мишень, включают способы, описанные ниже.

[00340] В одном общем аспекте предложен способ активации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима В по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9. В определенных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[00341] В еще одном общем аспекте предложен способ инактивации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9. В определенных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[00342] В еще одном общем аспекте предложен способ блокирования активации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9. В определенных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[00343] В другом общем аспекте предложен способ модуляции активации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9. В определенных вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку.

[00344] В еще одном аспекте в данном документе предложен способ направления Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, в клетку-мишень, причем способ включает приведение Т-клетки в контакт с полиспецифическим антителом к TRGV9, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени.

[00345] Также предложен способ нацеливания на антиген на поверхности клетки-мишени, включающий воздействие на клетку-мишень полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе.

[00346] Также предложен способ нацеливания на антиген на поверхности клетки-мишени, включающий воздействие на клетку-мишень фармацевтической композиции, содержащей полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе.

[00347] В еще одном аспекте предложен способ направления Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к клетке-мишени, включающий приведение Т-клетки в контакт с полиспецифическим антителом к TRGV9, предложенным в данном документе, при этом приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени. В еще одном аспекте предложен способ ингибирования роста или пролиферации клетки-мишени, включающий приведение клетки-мишени в контакт с полиспецифическим антителом к TRGV9, предложенным в данном документе, при этом приведение в контакт ингибирует рост или пролиферацию клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень находится в присутствии Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, во время контакта с полиспецифическим антителом к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует вторую мишень, которая не является TRGV9. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой антиген второй мишени. В некоторых вариантах реализации вторая мишень представляет собой эпитоп второй мишени. В некоторых вариантах

осуществления вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой PSMA. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку.

[00348] Также предложен способ ингибирования роста или пролиферации клеток-мишеней. В еще одном аспекте предложено антитело к TRGV9, предложенное в данном документе для применения для ингибирования роста или пролиферации клеток-мишеней. Способ может включать приведение клеток-мишеней в контакт с полиспецифическим антителом к TRGV9, предложенным в данном документе, при этом приведение в контакт ингибирует рост или пролиферацию клеток-мишеней. В некоторых вариантах осуществления клетки-мишени находятся в присутствии Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с полиспецифическим антителом. В конкретном варианте осуществления Т-клетка представляет собой γδ-Т-клетку. В еще одном аспекте предложен способ элиминации клеток-мишеней у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В еще одном аспекте в данном документе предложено полиспецифическое антитело к TRGV9 для применения для элиминации клеток-мишеней у субъекта. В еще одном аспекте предложен способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния (далее «заболевание»), полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В еще одном аспекте предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе для применения при лечении заболевания, полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта. В еще одном аспекте предложен способ предотвращения заболевания, полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В другом аспекте предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе для применения для профилактики заболевания, полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта. В другом аспекте предложен способ модулирования заболевания, полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В еще одном аспекте предложено полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе для применения в модуляции заболевания, полностью или частично вызванного клеткой-мишенью у субъекта. В еще одном аспекте предложено антитело к TRGV9, предложенное в данном документе для применения в медицине. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует вторую мишень, которая не является TRGV9. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень находится на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой BCMA. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В одном варианте клетка-мишень представляет собой дендритную клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой NK-клетку.

В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой стволовую клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой предшественник стволовой клетки. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой моноцит. В одном варианте клетка-мишень представляет собой макрофаг. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой гранулоцит. В одном варианте клетка-мишень представляет собой тромбоцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эритроцит. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эндотелиальную клетку. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой эпителиальную клетку. В одном варианте вторая мишень представляет собой патоген. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой клетку, содержащую патоген. В одном варианте осуществления клетка-мишень представляет собой клетку крови. В одном варианте клетка-мишень представляет собой миелоидную клетку. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает идентификацию нуждающегося в этом субъекта.

[00349] В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой раковую клетку, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает раковый антиген. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клеткой-мишенью является Т-клетка, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген Т-клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клеткой-мишенью является В-клетка, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген В-клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой дендритную клетку, а второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывается с антигеном дендритной клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клеткой-мишенью является NK-клетка, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген NK-клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клеткой-мишенью является стволовая клетка, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген стволовой клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой предшественник стволовой клетки, а второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывается с антигеном предшественника стволовой клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клеткой-мишенью является моноцит, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген моноцита. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой макрофаг, а второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген макрофага. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе клетка-мишень представляет собой гранулоцит, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген гранулоцита. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, мишенью является тромбоцит, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген тромбоцита. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой эритроцит, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9

связывает антиген эритроцита. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой эндотелиальную клетку, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген эндотелиальной клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой эпителиальную клетку, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген эпителиальной клетки. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе второй мишенью является патоген, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген патогена. В одном варианте осуществления различных способов, предложенных в данном документе, клетка-мишень представляет собой клетку, содержащую патоген, и второй связывающий домен полиспецифического антитела к TRGV9 связывает антиген патогена.

[00350] В конкретном варианте осуществления заболевание представляет собой злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, экспрессирующее вторую мишень. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, экспрессирующее CD123. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, экспрессирующее CD33. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, экспрессирующее TRBC1. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, экспрессирующее BCMA. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, экспрессирующее PSMA.

[00351] Рак может представлять собой, например, гемобластоз. Гемобластоз может, например, представлять собой лейкоз, лимфому и миелому. Лейкоз может представлять собой острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфоцитарный лейкоз (ALL).

[00352] В соответствии с конкретными вариантами осуществления предложены композиции, используемые в лечении злокачественного. Для терапии рака композиции можно применять в комбинации с другим лечением, включая, без ограничений, химиотерапию, анти-CD20 мкАт, анти-TIM-3 мкАт, анти-CTLA-4 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-PD-1 антитело, терапию PD-1/PD-L1, IDO, анти-OX40 антитело, анти-GITR антитело, анти-CD40 антитело, анти-CD38 антитело, цитокины, онколитические вирусы, агонисты TLR, агонист STING, другие иммуноонкологические лекарственные средства, антиангиогенный агент, лучевую терапию, конъюгат антитела с лекарственным средством (ADC), таргетную терапию или другие противораковые лекарственные средства.

[00353] В соответствии с вариантами осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит эффективное количество антитела к TRGV9, предложенного в данном документе. В конкретном варианте осуществления антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9.

[00354] При использовании в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного ингредиента или компонента, которое вызывает необходимый биологический или медицинский ответ у пациента.

[00355] В соответствии с конкретными вариантами осуществления эффективное количество относится к количеству терапевтического препарата, которого достаточно для обеспечения одного, двух, трех, четырех или более из следующих эффектов: (i) снижение или облегчение серьезности заболевания, расстройства или

состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (ii) сокращение продолжительности заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (iii) профилактика прогрессирования заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (iv) провоцирование регрессии заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (v) профилактика развития или появления заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (vi) профилактика повторения заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома; (vii) уменьшение вероятности госпитализации пациента, имеющего заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, или связанный с ним симптом; (viii) снижение продолжительности госпитализации пациента, имеющего заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, или связанный с ним симптом; (ix) повышение выживаемости пациента с заболеванием, расстройством или состоянием, подлежащим лечению, или связанным с ним симптомом; (xi) торможение или подавление заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, или связанного с ним симптома у субъекта; и/или (xii) усиление или улучшение профилактического (-их) или терапевтического (-их) эффекта (-ов) другой терапии.

[00356] Эффективное количество или эффективная дозировка могут варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, средства введения, целевой участок, физиологическое состояние субъекта (включая, например, возраст, массу тела, общее состояние здоровье), является ли субъект человеком или животным, другие вводимые лекарственные средства и является ли лечение профилактическим или терапевтическим. Дозировки лечения подбирали оптимальным образом для оптимизации безопасности и эффективности.

[00357] В соответствии с конкретными вариантами осуществления композиции, описанные в данном документе, составлены с обеспечением их приемлемости для предполагаемого способа введения пациенту. Например, композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены так, чтобы быть приемлемыми для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

[00358] В контексте данного документа термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению или возврату в исходное состояние по меньшей мере одного измеряемого физического параметра, относящегося к злокачественному новообразованию, который не обязательно очевиден у пациента, но может быть видимым у пациента. Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» могут также обозначать индуцирование регрессии, профилактику прогрессирования или по меньшей мере замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению, профилактике развития или появления или уменьшения продолжительности одного или более симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, таким как опухоль или более предпочтительно рак. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к профилактике рецидива заболевания, расстройства или состояния. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к повышению выживаемости пациента, имеющего заболевание, расстройство или состояние. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к устранению заболевания, расстройства или состояния у пациента.

[00359] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе, используется в комбинации с дополнительной терапией.

[00360] При использовании в данном документе термин «в комбинации» в контексте введения пациенту двух или более лекарственных средств относится к применению более одной терапии. Использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок введения лекарственных средств субъекту. Например, первое терапевтическое средство (например, описанную в данном документе композицию) можно вводить до введением (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического средства субъекту.

[00361] Предложенные в данном документе антитела к TRGV9 также можно использовать в качестве агентов для обнаружения клеток, экспрессирующих TRGV9. Таким образом, в качестве еще одного аспекта предложен способ обнаружения клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение клетки в контакт с предложенным в данном документе антителом к TRGV9. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в популяции клеток. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом ИФА. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом анализа FACS. Также предложены наборы, содержащие предложенное в данном документе антитело к TRGV9 и инструкции по применению.

Способы обогащения и выявления

[00362] В одном аспекте антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, используются в качестве агентов для обнаружения клеток, экспрессирующих TRGV9. Таким образом, в качестве других способов предложен способ обнаружения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий приведение клетки в контакт с предложенным в данном документе антителом к TRGV9. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом ИФА. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом анализа FACS. Также предложены наборы, содержащие предложенное в данном документе антитело к TRGV9 и инструкции по применению.

[00363] Обогащение, выделение, отделение, очистку, сортировку, отбор, захват или обнаружение или любое их сочетание можно проводить с использованием известных технологий, таких как частицы, микрофлюидика, твердая подложка, колонки и т.п. Например, клетки TRGV9 могут быть выделены или визуализированы с использованием известных способов, если они связаны с антителами к TRGV9, предложенными в данном документе.

[00364] Антитела к TRGV9 или полиспецифические антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, можно использовать для селективного обогащения, выделения, отделения, очистки, сортировки, отбора, захвата или обнаружения клеток, экспрессирующих TRGV9. Антитела к TRGV9 или полиспецифические антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, могут быть использованы в биспецифическом формате, например, содержащем первый антигенсвязывающий домен, который специфически связывает TRGV9, и второй антигенсвязывающий домен, который специфически связывает вторую мишень. В других вариантах осуществления полиспецифические антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, можно использовать в формате, который дополнительно содержит третий антигенсвязывающий домен, который специфически связывает третий антиген (например, в виде триспецифического антитела). В других вариантах осуществления полиспецифические антитела к TRGV9, предложенные в данном документе, можно использовать в формате, дополнительно содержащем четвертый

антигенсвязывающий домен, который специфически связывает четвертый антиген. (например, в виде квадриспецифического антитела).

[00365] В одном аспекте в данном документе предложен способ обогащения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и обогащение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ выделения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и выделение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ отделения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и отделение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ очистки клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и очистку клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ сортировки клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и сортировку клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ отбора клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и отбор экспрессирующих TRGV9 клеток, связанных с антителом TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ захвата клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и захвата клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ обнаружения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие TRGV9; приведение образца в контакт с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и обнаружение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом TRGV9.

[00366] В одном аспекте в данном документе предложен способ обогащения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и обогащение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ выделения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и выделение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ отделения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и отделение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ очистки клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и очистку клеток, экспрессирующих TRGV9,

связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ сортировки клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и сортировку клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ отбора клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и отбор экспрессирующих TRGV9 клеток, связанных с антителом TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ захвата клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и захвата клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ обнаружения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и обнаружение клеток, экспрессирующих TRGV9, связанных с антителом TRGV9.

[00367] В одном аспекте в данном документе предложен способ обогащения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и обогащение клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ выделения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и выделение клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ отделения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и отделение клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ очистки клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и очистку клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ сортировки клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и сортировку клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ отбора клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и отбор клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ захвата клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и захват клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9. В одном аспекте в данном документе предложен способ обнаружения клеток, экспрессирующих TRGV9, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9, предложенным в данном документе; и обнаружение клеток, экспрессирующих TRGV9, на основе связывания клеток, экспрессирующих TRGV9, с антителом к TRGV9.

[00368] В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, находится в популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, находится в популяции лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, находится в популяции Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, предложена в виде популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, предложена в виде популяции лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, предложена в виде популяции Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, предложена в виде образца, содержащего популяцию клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, предложена в виде образца, содержащего популяцию лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая TRGV9, предложена в виде образца, содержащего популяцию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления способов образец представляет собой образец крови. В некоторых вариантах осуществления способов образец представляет собой образец ткани. В некоторых вариантах осуществления способов образец представляет собой образец культуры ткани.

[00369] В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой биспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой триспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой квадриспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к TRGV9 специфически связывается с TRGV9. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, и (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью, и (d) четвертый связывающий домен, который связывает с четвертой мишенью. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен, который специфически связывает TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со второй мишенью. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен, который специфически связывает TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со второй мишенью, и (c) третий связывающий домен, который специфически связывается с третьей мишенью. В одном варианте осуществления полиспецифическое антитело к TRGV9 содержит: (a) первый связывающий домен, который специфически связывает TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со второй мишенью, (c) третий связывающий домен, который специфически связывается с третьей мишенью, и (d) четвертый связывающий домен, который специфически связывается с четвертой мишенью.

[00370] В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, где вторая мишень представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, где вторая мишень представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, где вторая мишень представляет собой TRBC1. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, где вторая мишень представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к TRGV9 представляет собой полиспецифическое антитело к TRGV9, где вторая мишень представляет собой PSMA.

[00371] В конкретных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, в способе используется мультимаркерное обнаружение. В некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении используется полиспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении используется биспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении используется триспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении используется квадриспецифическое антитело к TRGV9, предложенное в данном документе.

[00372] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способы включены в качестве стадий процесса производства Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой CAR-Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способы включены в качестве стадий процесса модификации Т-клеток.

[00373] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способы включены в качестве стадий диагностического метода. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способы включены в качестве стадий способа количественного определения Т-клеток, экспрессирующих TRGV9.

[00374] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способ дополнительно включает размножение обогащенных, выделенных, разделенных, очищенных, отсортированных, отобранных, захваченных или обнаруженных клеток, экспрессирующих TRGV9. В некоторых вариантах осуществления размножение осуществляют in vitro. В некоторых вариантах осуществления размножение осуществляют in vivo. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способ дополнительно включает выращивание обогащенных, выделенных, разделенных, очищенных, отсортированных, отобранных, захваченных или обнаруженных клеток, экспрессирующих TRGV9. В некоторых вариантах осуществления выращивание осуществляют in vitro. В определенных вариантах осуществления выращивание осуществляют in vivo. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способ дополнительно включает количественную оценку обогащенных, выделенных, разделенных, очищенных, отсортированных, отобранных, захваченных или обнаруженных клеток, экспрессирующих TRGV9.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00375] В данном изобретении предложены следующие не имеющие ограничительного характера варианты осуществления.

[00376] В одном наборе вариантов осуществления предложены:

1. Биспецифическое антитело, содержащее:

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

(b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном на поверхности раковой клетки.

2. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит:

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

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

3. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 2, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

4. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 2, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

5. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 2, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

6. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит:

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

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

7. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 6, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

8. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 6, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

9. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 6, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

10. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит:

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

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

11. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 10, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35.

12. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 10, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

13. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 10, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

14. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит:

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

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

15. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 14, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

16. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 14, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

17. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 14, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

18. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–17, в котором антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген, опухолеассоциированный антиген или неоантиген.

19. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–18, отличающееся тем, что раковая клетка представляет собой клетку рака надпочечников, рака анального канала, рака аппендикса, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, рака желчного пузыря, гестационной трофобластической болезни, рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, рака кишечника, рака почки, лейкоза, рака печени, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, множественной миеломы, нейроэндокринной опухоли, неходжкинской лимфомы, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака придаточной пазухи, рака кожи, саркомы мягких тканей, рака позвоночника, рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака матки, рака эндометрия, рака влагалища или рака вульвы.

20. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–19, отличающееся тем, что

(i) рак надпочечников представляет собой адренокортикальную карциному (ACC), рак коры надпочечников, феохромоцитому или;

(ii) рак анального канала представляет собой плоскоклеточную карциному, клоакогенную карциному, аденокарциному, базальноклеточную карциному или;

(iii) рак аппендикса представляет собой нейроэндокринную опухоль (NET), муцинозную аденокарциному, бокаловидно-клеточный карциноид, аденокарциному кишечного типа или перстневидно-клеточную аденокарциному;

(iv) рак желчных протоков представляет собой рак внепеченочных желчных протоков, аденокарциному, рак холангиол, рак междольковых протоков, рак дистальных желчных протоков или рак внутрипеченочных желчных протоков;

(v) рак мочевого пузыря представляет собой переходно-клеточную карциному (TCC), папиллярную карциному, плоскую карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному или саркому;

(vi) рак кости представляет собой первичный рак кости, саркому, остеосаркому, хондросаркому, саркому, фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, гигантоклеточную опухоль кости, хордому или метастатический рак кости;

(vii) рак головного мозга представляет собой астроцитому, глиому ствола головного мозга, глиобластому, менингиому, эпендимому, олигодендроглиому, смешанную глиому, карциному гипофиза, аденому гипофиза, краниофарингиому, опухоль зародышевых клеток, опухоль пинеальной области, медуллобластому или первичную лимфому ЦНС;

(viii) рак молочной железы представляет собой аденокарциному молочной железы, инвазивный рак молочной железы, неинвазивный рак молочной железы, саркому молочной железы, метапластическую карциному, аденокистозную карциному, филлодную опухоль, ангиосаркому, HER2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы или воспалительный рак молочной железы;

(ix) рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному или аденокарциному;

(x) колоректальный рак представляет собой колоректальную аденокарциному, первичную колоректальную лимфому, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркому, карциноидную опухоль, муцинозную аденокарциному, перстневидно-клеточную аденокарциному, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта или меланому;

(xi) рак пищевода представляет собой аденокарциному или плоскоклеточную карциному;

(xii) рак желчного пузыря представляет собой аденокарциному, папиллярную аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному или саркому;

(xiii) гестационная трофобластическая болезнь (GTD) представляет собой пузырный занос, гестационную трофобластическую неоплазию (GTN), хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарной площадки (PSTT) или эпителиоидную трофобластическую опухоль (ETT);

(xiv) рак головы и шеи представляет собой рак гортани, рак носоглотки, рак гортаноглотки, рак полости носа, рак придаточных пазух носа, рак слюнной железы, рак ротовой полости, рак ротоглотки или рак миндалин;

(xv) лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина, нодулярный склероз, смешанноклеточную, лимфоцитарную, лимфоцитарно-истощенную или нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием (NLPHL);

(xvi) рак кишечника представляет собой рак тонкой кишки, рак тонкого кишечника, аденокарциному, саркому, желудочно-кишечные стромальные опухоли, карциноидные опухоли или лимфому;

(xvii) рак почки представляет собой почечно-клеточную карциному (RCC), светлоклеточную RCC, папиллярную RCC, хромофобную RCC, RCC собирающих протоков, RCC неуточненной локализации, переходно-клеточную карциному, уротелиальный рак, карциному почечной лоханки или почечную саркому;

(xviii) лейкоз представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз (HCL) или миелодиспластический синдром (MDS);

(xix) рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC), фиброламеллярную HCC, холангиокарциному, ангиосаркому или метастазы в печени;

(xx) рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную карциному, комбинированную мелкоклеточную карциному, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, крупноклеточную недифференцированную карциному, легочный узелок, метастатический рак легкого, аденосквамозную карциному, крупноклеточную нейроэндокринную карциному, карциному легкого по типу карциномы слюнных желез, карциноид легкого, мезотелиому, саркоматоидную карциному легкого или злокачественную зернистоклеточную опухоль легкого;

(xxi) меланома представляет собой поверхностно распространяющуюся меланому, нодулярную меланому, акральную лентигинозную меланому, меланому типа злокачественного лентиго, амеланотическую меланому, десмопластическую меланому, меланому глаза или метастатическую меланому;

(xxii) мезотелиома представляет собой мезотелиому плевры, мезотелиому брюшины, мезотелиому перикарда или мезотелиому яичка;

(xxiii) множественная миелома представляет собой активную миелому или вялотекущую миелому;

(xxiv) нейроэндокринная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы или нейроэндокринную опухоль легкого;

(xxv) неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому, лимфобластную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоплазмоцитарную лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны, MALT-лимфому, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, лимфому Беркитта, хронический лимфолейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), Т-лимфобластный лейкоз/лимфому из клеток-предшественников, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых (ATLL), волосатоклеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), мантийно-клеточную лимфому (MCL), лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфому из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), нодулярную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфоплазмоцитарную лимфому, В-клеточную неходжкинскую лимфому, Т-клеточную неходжкинскую лимфому, лимфому из натуральных киллеров, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Алибера-Базэна, синдром Сезари, первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), системную ALCL, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа (EATL), или гепатолиенальую гамма/дельта Т-клеточную лимфому;

(xxvi) рак ротовой полости представляет собой плоскоклеточную карциному, веррукозную карциному, карциномы малых слюнных желез, лимфому, доброкачественную опухоль полости рта,

эозинофильную гранулему, фиброму, зернистоклеточную опухоль, каратоакантому, лейомиому, остеохондрому, липому, шванному, нейрофиброму, папиллому, остроконечную кондилому, бородавчатую ксантому, пиогенную гранулему, рабдомиому, одонтогенные опухоли, лейкоплакию, эритроплакию, плоскоклеточный рак губы, базальноклеточный рак губы, рак ротовой полости, рак десен или рак языка;

(xxvii) рак яичников представляет собой эпителиальный рак яичников, муцинозный эпителиальный рак яичников, эндометриоидный эпителиальный рак яичников, светлоклеточный эпителиальный рак яичников, недифференцированный эпителиальный рак яичников, пограничные опухоли яичника, первичную перитонеальную карциному, рак фаллопиевых труб, герминомы, тератому, дисгерминому, герминогенный рак яичников, опухоль энтодермального синуса, опухоли стромы полового тяжа, опухоль стромы полового тяжа и гонад, опухоль стромы яичника, гранулезоклеточную опухоль, гранулезотекаклеточную опухоль, опухоль Сертоли-Лейдига, саркому яичника, карциносаркому яичника, аденосаркому яичника, лейомиосаркому яичника, фибросаркому яичника, опухоль Крукенберга или кисту яичника;

(xxviii) рак поджелудочной железы представляет собой рак экзокринной железы поджелудочной железы, рак эндокринной железы поджелудочной железы или аденокарциному поджелудочной железы, опухоль из островковых клеток или нейроэндокринную опухоль;

(xxix) рак предстательной железы представляет собой аденокарциному предстательной железы, саркому предстательной железы, переходно-клеточную карциному, мелкоклеточную карциному или нейроэндокринную опухоль;

(xxx) рак придаточной пазухи представляет собой плоскоклеточную карциному, слизисто-клеточную карциному, аденоидно-кистозно-клеточную карциному, ацино-клеточную карциному, недифференцированную синоназальную карциному, рак полости носа, рак околоносовых пазух, рак верхнечелюстной пазухи, рак решетчатой пазухи или рак носоглотки;

(xxxi) рак кожи представляет собой базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, меланому, карциному из клеток Меркеля, саркому Капоши (KS), актинический кератоз, лимфому кожи или кератоакантому;

(xxxii) рак мягких тканей представляет собой ангиосаркому, дерматофибросаркому, эпителиоидную саркому, саркому Юинга, фибросаркому, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, дедифференцированную липосаркому (DL), миксоидную/круглоклеточную липосаркому (MRCL), высокодифференцированную липосаркому (WDL), злокачественную фиброзную гистиоцитому, нейрофибросаркому, рабдомиосаркому (RMS) или синовиальную саркому;

(xxxiii) рак позвоночника представляет собой метастатическую опухоль;

(xxxiv) рак желудка представляет собой аденокарциному желудка, лимфому желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль, карциноидные опухоли желудка, карциноид из ECL-клеток I типа, карциноид из ECL-клеток II типа или карциноид из ECL-клеток III типа;

(xxxv) рак яичка представляет собой семиному, несеминому, эмбриональную карциному, карциному желточного мешка, хориокарциному, тератому, стромальную опухоль гонад, опухоль из клеток Лейдига или опухоль из клеток Сертоли;

(xxxiv) рак горла представляет собой плоскоклеточный рак, аденокарциному, саркому, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак гортаноглотки, рак гортани, плоскоклеточный рак гортани, аденокарциному гортани, лимфоэпителиому, веретеноклеточный рак, веррукозный рак, недифференцированную карциному или рак лимфатического узла;

(xxxv) рак щитовидной железы представляет собой папиллярную карциному, фолликулярную карциному, карциному из клеток Гюртле, медуллярную карциному щитовидной железы или анапластическую карциному;

(xxxvi) рак матки представляет собой рак эндометрия, аденокарциному эндометрия, карциному эндометрия, серозную аденокарциному, аденосквамозную карциному, карциносаркому матки, саркому матки, лейомиосаркому матки, стромальную саркому эндометрия или недифференцированную саркому;

(xxxvii) рак влагалища представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному, меланому или саркому; или

(xxxviii) рак вульвы представляет собой плоскоклеточный рак или аденокарциному.

21. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–20, отличающееся тем, что раковый антиген представляет собой ангиопоэтин, BCMA, CD19, CD20, CD22, CD25 (IL2-R), CD30, CD33, CD37, CD38, CD52, CD56, CD123 (IL-3R), cMET, DLL/Notch, EGFR, EpCAM, FGF, FGF-R, GD2, HER2, мезотелин, нектин-4, PAP, PDGFRα, PSA, PSA3, PSMA, RANKL, SLAMF7, STEAP1, TARP, TROP2, VEGF, или VEGF-R.

22. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающееся тем, что раковый антиген представляет собой антиген CEA, незрелый рецептор ламинина, TAG-72, E6 HPV, E7 HPV, BING-4, активируемый кальцием хлоридный канал 2, циклин-B1, 9D7, EpCAM, EphA3, Her2/neu, теломеразу, мезотелин, SAP-1, сурвивин, антиген семейства BAGE, антиген семейства CAGE, антиген семейства GAGE, антиген семейства MAGE, антиген семейства SAGE, антиген семейства XAGE, NY-ESO-1/LAGE-1, PRAME, SSX-2, мелан-A, MART-1, Gp100, pmel17, тирозиназу, TRP-1, TRP-2, полипептид P, MC1R, простатспецифический антиген, β-катенин, BRCA1, BRCA2, CDK4, CML66, фибронектин, MART-2, p53, Ras, TGF-βRII или MUC1.

23. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–22, в котором TRGV9 находится на γδ Т-клетки.

24. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–22, отличающееся тем, что TRGV9 присутствует на поверхности γδ Т-клетки, а антиген, экспрессируемый на поверхности раковой клетки, представляет собой раковый антиген.

25. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 24, в котором уничтожение раковой клетки происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности раковой клетки.

26. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–25, в котором первый связывающий домен является гуманизированным, второй связывающий домен является гуманизированным или как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными.

27. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–26, в котором биспецифическое антитело представляет собой антитело IgG.

28. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 27, которое IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

29. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 24-28, отличающееся тем, что биспецифическое антитело индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее около 500 пМ.

30. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 29, отличающееся тем, что биспецифическое антитело индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность раковой клетки *in vitro* со значением EC_{50} менее около 300 пМ.

31. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 30, отличающееся тем, что биспецифическое антитело индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность раковой клетки *in vitro* со значением EC_{50} менее около 160 пМ.

32. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 29-31, отличающееся тем, что EC_{50} оценивают с помощью смеси эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней, экспрессирующих раковый антиген.

33. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 32, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

34. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 33, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

35. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 34, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

36. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–35, отличающееся тем, что биспецифическое антитело является многовалентным.

37. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере три антигена.

38. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 37, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

39. Биспецифическое антитело, содержащее: первый компонент, способный связывать TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки; и второй компонент, способный связывать раковый антиген.

40. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 39, отличающееся тем, что раковый антиген находится на поверхности раковой клетки.

41. Нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–40.

42. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 41.

43. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 42.

44. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 42 и упаковку для него.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 1–40 и фармацевтически приемлемый носитель.

46. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 45, включающий объединение биспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

47. Способ получения антитела, которое связывается более чем с одной молекулой-мишенью, причем молекула включает: стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке; стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном на поверхности раковой клетки; и стадию выполнения функции обеспечения антитела, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и антигеном на поверхности раковой клетки.

48. Способ по варианту осуществления 47, отличающийся тем, что стадия выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном на поверхности раковой клетки, повторяется n раз и дополнительно включает n стадий выполнения функции обеспечения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

49. Способ направления γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к раковой клетке, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 1–40, причем приведение в контакт направляет γδ Т-клетку к раковой клетке.

50. Способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 1–40, причем приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

51. Способ по варианту осуществления 50, отличающийся тем, что раковые клетки находятся в присутствии γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

52. Способ элиминации раковых клеток или лечения злокачественного новообразования у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 1–40.

53. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта.

54. Способ по варианту осуществления 52 или 53, отличающийся тем, что субъект является человеком.

55. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 1–40.

56. Способ по варианту осуществления 55, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

57. Способ по варианту осуществления 50 или 51, отличающийся тем, что

(i) раковые клетки представляют собой клетки рака надпочечников, рака анального канала, рака аппендикса, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, рака желчного пузыря, гестационной трофобластической болезни, рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, рака кишечника, рака почки, лейкоза, рака печени, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, множественной миеломы, нейроэндокринной опухоли, неходжкинской лимфомы, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака придаточной пазухи, рака кожи, саркомы мягких тканей, рака позвоночника, рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака матки, рака эндометрия, рака влагалища или рака вульвы;

(ii) раковый антиген представляет собой ангиопоэтин, BCMA, CD19, CD20, CD22, CD25 (IL2-R), CD30, CD33, CD37, CD38, CD52, CD56, CD123 (IL-3R), cMET, DLL/Notch, EGFR, EpCAM, FGF, FGF-R, GD2, HER2, мезотелин, нектин-4, PAP, PDGFRα, PSA, PSA3, PSMA, RANKL, SLAMF7, STEAP1, TARP, TROP2, VEGF или VEGF-R; и/или

(iii) раковый антиген представляет собой CEA, незрелый рецептор ламинина, TAG-72, E6 HPV, E7 HPV, BING-4, активируемый кальцием хлоридный канал 2, циклин-B1, 9D7, EpCAM, EphA3,

Her2/neu, теломеразу, мезотелин, SAP-1, сурвивин, антиген семейства BAGE, антиген семейства CAGE, антиген семейства GAGE, антиген семейства MAGE, антиген семейства SAGE, антиген семейства XAGE, NY-ESO-1/LAGE-1, PRAME, SSX-2, мелан-A, MART-1, Gp100, pmel17, тирозиназу, TRP-1, TRP-2, полипептид P, MC1R, простатспецифический антиген, β-катенин, или BRCA1.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 52–56, отличающийся тем, что злокачественное новообразование представляет собой рак надпочечников, рак анального канала, рак аппендикса, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак желчного пузыря, гестационную трофобластическую болезнь, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, рак кишечника, рак почки, лейкоз, рак печени, рак легкого, меланому, мезотелиому, множественную миелому, нейроэндокриннкю опухоль, неходжкинскую лимфому, рак полости рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак придаточной пазухи, рак кожи, саркому мягких тканей, рак позвоночника, рак желудка, рак яичек, рак горла, рак щитовидной железы, рак матки, рак эндометрия, рак влагалища или рак вульвы.

59. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, причем выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. первую тяжелую цепь (HC1);

b. вторую тяжелую цепь (HC2);

c. первую легкую цепь (LC1); и

d. вторую легкую цепь (LC2),

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

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

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

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

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

и LC1 содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1), LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

60. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 59, отличающиеся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

61. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 60, отличающиеся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

62. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–61, отличающиеся тем, что сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

63. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–62, в которых сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

64. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 63, отличающиеся тем, что связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

65. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–64, отличающееся тем, что HC1 и LC1 являются гуманизированными.

66. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–65, отличающиеся тем, что HC2 и LC2 связываются с CD123.

67. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–66, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

68. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–67, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

69. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–68, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

70. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 11, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

71. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 69, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

72. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 69–71, отличающиеся тем, что EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней AML Kasumi3.

73. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 72, отличающиеся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

74. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 73, отличающиеся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

75. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 74, отличающиеся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

76. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 59–75, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются многовалентными.

77. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 76, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

78. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 76, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

79. Выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или го антигенсвязывающий фрагмент, причем выделенное биспецифическое антитело к γδ Т-клеткам или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

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

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

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

80. Биспецифическое антитело, содержащее: первый компонент, способный специфически связывать гамма-цепь Т-клеточного рецептора; и второй компонент, способный специфически связывать молекулу-мишень, отличную от гамма-цепи Т-клеточного рецептора.

81. Способ получения молекулы, способной специфически связывать более одной молекулы-мишени, включающий: этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора; этап выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью; и этап выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и молекулой-мишенью.

82. Способ по варианту осуществления 81, отличающийся тем, что стадию выполнения функции получения олигопептида или полипептида, способного связываться с мишенью, повторяют n раз и дополнительно включены n стадий выполнения функции получения молекулы, способной специфически связываться с гамма-цепью Т-клеточного рецептора и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

83. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

a. HC1;

b. HC2

c. LC1; и

d. LC2,

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

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

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

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

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

а LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, который специфически связывает Vγ9, и при этом HC2 содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:11, соответственно, а LC2 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:14, соответственно, с образованием сайта связывания для второго антигена, который специфически связывает CD123.

84. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 83, отличающиеся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

85. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 84, отличающиеся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

86. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–85, отличающиеся тем, что HC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16.

87. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 86, отличающиеся тем, что HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

88. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–87, отличающиеся тем, что TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

89. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 85–88, отличающиеся тем, что CD123 находится на поверхности опухолевой клетки или CD34+ стволовой клетки.

90. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–89, отличающиеся тем, что связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание CD123, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

91. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–90, отличающиеся тем, что HC1 и LC1 являются гуманизированными.

92. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–91, в которых HC2 и LC2 являются гуманизированными.

93. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–92, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

94. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–93, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

95. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 83–94, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

96. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 95, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

97. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 95, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

98. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 95–97, отличающиеся тем, что EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней AML Kasumi3.

99. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 98, отличающиеся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

100. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 99, отличающиеся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

101. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 100, отличающиеся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

102. Способ получения выделенного биспецифического антитела к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из вариантов осуществления 83–101, включающий культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 или его антигенсвязывающий фрагмент, в условиях, обеспечивающих получение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и выделение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

103. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его связывающий антигенный эпитоп фрагмент, причем выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его связывающий антигенный эпитоп фрагмент содержит сайт связывания для первого антигена и сайт связывания для

второго антигена, причем сайт связывания для первого антигена связывает эпитоп TRGV9 на γδ Т-клетке, а сайт связывания для второго антигена связывает эпитоп второго антигена на поверхности клетки-мишени, при этом связывание эпитопа TRGV9 на γδ Т-клетке и связывание эпитопа второго антигена на клетке-мишени приводит к уничтожению клетки-мишени.

104. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, в которых выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

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

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

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

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

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

и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для эпитопа второго антигена.

105. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 104, отличающиеся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

106. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 105, отличающиеся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

107. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 104–106, отличающееся тем, что HC1 и LC1 являются гуманизированными.

108. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 104–107, отличающиеся тем, что HC2 и LC2 связываются с эпитопом CD123.

109. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 108, отличающиеся тем, что HC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:16.

110. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 109, отличающиеся тем, что HC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, а LC2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

111. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 103–110, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

112. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 103–111, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

113. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 103–112, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

114. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 113, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

115. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 114, отличающиеся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

116. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из вариантов осуществления 113–115, отличающиеся тем, что EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней AML Kasumi3.

117. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 116, отличающиеся тем, что соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

118. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 117, отличающиеся тем, что соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

119. Выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент по варианту осуществления 118, отличающиеся тем, что соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней составляет около 1:1.

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

121. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, причем выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

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

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

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

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

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

и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго антигена.

122. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 121, отличающаяся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

123. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 122, отличающаяся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

124. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–123, отличающаяся тем, что сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

125. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–124, отличающаяся тем, что сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

126. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 125, отличающаяся тем, что связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

127. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–126, отличающаяся тем, что HC1 и LC1 являются гуманизированными.

128. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–127, отличающаяся тем, что HC2 и LC2 связываются с CD123.

129. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–128, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

130. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–129, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG4.

131. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–130, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 500 пМ.

132. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 131, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 300 пМ.

133. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 131, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцируют зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении раковой клетки *in vitro* с EC_{50} менее чем около 160 пМ.

134. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 131–133, отличающаяся тем, что EC_{50} оценивают со смесью эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней AML Kasumi3.

135. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 134, отличающаяся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

136. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 135, отличающаяся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

137. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 136, отличающаяся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

138. Выделенная нуклеиновая кислота по любому из вариантов осуществления 121–137, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются многовалентными.

139. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 138, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере три антигена.

140. Выделенная нуклеиновая кислота по варианту осуществления 138, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны связывать по меньшей мере пять антигенов.

141. Вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления 121–140.

142. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 141.

143. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 141 и упаковку для него.

144. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент, причем выделенное биспецифическое антитело к TRGV9 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

a. HC1;

b. HC2;

c. LC1; и

d. LC2,

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

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

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

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

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

и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для первого антигена, и при этом HC2 и LC2 образуют сайт связывания для второго,

и фармацевтически приемлемый носитель.

145. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 144, отличающаяся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95 % идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

146. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 145, отличающаяся тем, что HC1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 или SEQ ID NO:36, а LC1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

147. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 144–146, отличающаяся тем, что сайт связывания для первого антигена связывается с TRGV9 на γδ Т-клетке.

148. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 144–147, отличающаяся тем, что сайт связывания для второго антигена связывается с раковым антигеном, находящимся на поверхности раковой клетки.

149. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 148, отличающаяся тем, что связывание биспецифического антитела с TRGV9, находящимся на поверхности γδ Т-клетки, и связывание ракового антигена, находящегося на поверхности раковой клетки, приводит к уничтожению раковой клетки.

150. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 144–149, отличающаяся тем, что HC1 и LC1 являются гуманизированными.

151. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 144–150, отличающаяся тем, что HC2 и LC2 связываются с CD123.

152. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 144–151, отличающаяся тем, что биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

153. Способ направления Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки к раковой клетке, включающий приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 144–152, причем приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией направляет Vγ9-экспрессирующую γδ Т-клетку к раковой клетке.

154. Способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 144–152, причем приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

155. Способ по варианту осуществления 154, отличающийся тем, что раковая клетка находится в присутствии Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки при контакте с биспецифическим антителом к TRGV9 или его антигенсвязывающим фрагментом.

156. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

a. идентификацию субъекта, нуждающегося в лечении рака; и

b. введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 144–152,

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

157. Способ активации Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки, включающий приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 144–152, причем приведение Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной Vγ9-экспрессирующей γδ Т-клеткой.

158. Способ получения фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 144–152, включающий объединение биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

159. Антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит:

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

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

160. Антитело по варианту осуществления 159, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

161. Антитело по варианту осуществления 159, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

162. Антитело по варианту осуществления 159, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

163. Антитело по варианту осуществления 159, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

164. Антитело по варианту осуществления 159, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

165. Антитело по варианту осуществления 159, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

166. Антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит:

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

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

167. Антитело по варианту осуществления 166, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

168. Антитело по варианту осуществления 166, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

169. Антитело по варианту осуществления 166, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

170. Антитело по варианту осуществления 166, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

171. Антитело по варианту осуществления 166, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

172. Антитело по варианту осуществления 166, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

173. Антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит:

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

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

174. Антитело по варианту осуществления 173, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104.

175. Антитело по варианту осуществления 173, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

176. Антитело по варианту осуществления 173, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

177. Антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит:

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

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

178. Антитело по варианту осуществления 177, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113.

179. Антитело по варианту осуществления 177, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

180. Антитело по варианту осуществления 177, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

181. Антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит:

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

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

182. Антитело по варианту осуществления 181, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123.

183. Антитело по варианту осуществления 181, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

184. Антитело по варианту осуществления 181, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

185. Антитело, которое связывается с TRGV9, причем антитело содержит:

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

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

186. Антитело по варианту осуществления 185, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133.

187. Антитело по варианту осуществления 185, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

188. Антитело по варианту осуществления 185, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

189. Антитело по любому из вариантов осуществления 159–188, отличающееся тем, что TRGV9 находится на поверхности γδ Т-клетки.

190. Антитело по любому из вариантов осуществления 159–188, отличающееся тем, что антитело представляет собой гуманизированное антитело.

191. Антитело по любому из вариантов осуществления 159–188, отличающееся тем, что антитело представляет собой антитело IgG.

192. Антитело по варианту осуществления 191, отличающееся тем, что IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

193. Антитело по любому из вариантов осуществления 159–192, отличающееся тем, что антитело представляет собой биспецифическое антитело.

194. Антитело по любому из вариантов осуществления 159–192, отличающееся тем, что антитело является многовалентным.

195. Антитело по варианту осуществления 194, отличающееся тем, что антитело способно связывать по меньшей мере три антигена.

196. Антитело по варианту осуществления 194, отличающееся тем, что антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

197. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из вариантов осуществления 159–196.

198. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 197.

199. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 197.

200. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 197 и упаковку для него.

201. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 159–196 и фармацевтически приемлемый носитель.

202. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 201, включающий объединение антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

203. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 159–196.

204. Способ по варианту осуществления 203, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

205. Биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и второй связывающий домен, который связывается с антигеном на поверхности раковой клетки, при этом первый связывающий домен содержит:

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

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

206. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 205, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

207. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 205, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

208. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 205, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

209. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 205, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

210. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 205, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

211. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 205, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

212. Биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и второй связывающий домен, который связывается с антигеном на поверхности раковой клетки, при этом первый связывающий домен содержит:

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

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

213. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 212, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

214. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 212, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

215. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 212, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

216. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 212, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

217. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 212, отличающееся тем, что антитело содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

218. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 212, отличающееся тем, что антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

219. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 205–218, отличающееся тем, что антиген на поверхности раковой клетки представляет собой опухолеспецифический антиген, опухолеассоциированный антиген или неоантиген.

220. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 205–218, отличающееся тем, что TRGV9 находится на γδ Т-клетки.

221. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 205–218, отличающееся тем, что TRGV9 присутствует на поверхности γδ Т-клетки, а антиген, экспрессируемый на поверхности раковой клетки, представляет собой раковый антиген.

222. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 221, отличающееся тем, что уничтожение клетки-мишени происходит, когда биспецифическое антитело связывается с TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки и антигеном на поверхности клетки-мишени.

223. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 205–222, отличающееся тем, что первый связывающий домен является гуманизированным, второй связывающий домен является гуманизированным или как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными.

224. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 205–223, отличающееся тем, что биспецифическое антитело представляет собой антитело IgG.

225. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 224, отличающееся тем, что IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

226. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 205–225 и фармацевтически приемлемый носитель.

227. Способ направления γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к раковой клетке, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 205–225, причем приведение в контакт направляет γδ Т-клетку к раковой клетке.

228. Способ ингибирования роста или пролиферации раковых клеток, экспрессирующих раковый антиген на клеточной поверхности, включающий приведение раковых клеток в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 205–225, причем приведение раковых клеток в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию раковых клеток.

229. Способ по варианту осуществления 228, отличающийся тем, что раковые клетки находятся в присутствии γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

230. Способ элиминации раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 205–225.

231. Способ по варианту осуществления 214, отличающийся тем, что субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта.

232. Способ по варианту осуществления 214 или 215, отличающийся тем, что субъект является человеком.

233. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 205–225.

234. Биспецифическое антитело, содержащее:

a. первый связывающий домен, который связывается с антигеном TRGV9, и

b. второй связывающий домен, который связывается с антигеном, отличным от TRGV9.

235. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234, отличающееся тем, что первый связывающий домен содержит

(A) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности:

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

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

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

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

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6 соответственно, с образованием сайта связывания антигена TRGV9;

(B) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно,

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена TRGV9;

(C) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно,

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6 соответственно, с образованием сайта связывания антигена TRGV9;

(D) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно,

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена TRGV9;

(E) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно,

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена TRGV9;

(F) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и SEQ ID NO:109, соответственно,

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена TRGV9;

(G) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно,

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена TRGV9; или

(H) HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно,

и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена TRGV9.

236. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69.

237. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

238. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

239. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71.

240. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72.

241. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72.

242. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74.

243. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75.

244. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75.

245. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115.

246. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116.

247. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116.

248. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125.

249. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126.

250. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126.

251. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135.

252. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136.

253. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136.

254. Биспецифическое антитело по любому из вариантов реализации 234–253, отличающееся тем, что второй связывающий домен связывается с CD33.

255. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит HC1, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 и SEQ ID NO:39 соответственно, и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41 и SEQ ID NO:42, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена CD33.

256. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43.

257. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44.

258. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44.

259. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47.

260. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:48.

261. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48.

262. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 254, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45.

263. Биспецифическое антитело по любому из вариантов реализации 234–253, отличающееся тем, что второй связывающий домен связывается с TRBC1.

264. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит HC1, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50 и SEQ ID NO:51 соответственно, и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53 и SEQ ID NO:54, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена TRBC1.

265. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55.

266. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56.

267. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56.

268. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58.

269. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:59.

270. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:59.

271. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 263, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57.

272. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 234–253, отличающееся тем, что второй связывающий домен связывается с BCMA.

273. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит HC1, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 и SEQ ID NO:39 соответственно, и LC1 содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41 и SEQ ID NO:42, соответственно, с образованием сайта связывания для антигена BCMA.

274. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:143.

275. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:144.

276. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:143, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:144.

277. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:146.

278. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:147.

279. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:146, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:147.

280. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 272, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145.

281. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17.

282. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70.

283. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 234 или 235, отличающееся тем, что второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73.

284. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 281, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45.

285. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 282, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45.

286. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 283, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45.

287. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 281, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57.

288. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 282, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57.

289. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 283, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57.

290. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 281, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145.

291. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 282, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145.

292. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 283, отличающееся тем, что первый связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73, и второй связывающий домен имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145.

293. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286, отличающееся тем, что биспецифическое антитело индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении клетки, экспрессирующей CD33, *in vitro*, при EC_{50} менее около 160 пМ.

294. Биспецифическое антитело или антитело по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286, отличающееся тем, что EC_{50} оценивают с помощью смеси эффекторных γδТ-клеток и клеток-мишеней, экспрессирующих антиген CD33.

295. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 294, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 10 к 1.

296. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 294, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

297. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 294, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

298. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 294, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

299. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286, отличающееся тем, что биспецифическое антитело является многовалентным.

300. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере три антигена.

301. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 300, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

302. Биспецифическое антитело, содержащее: первый компонент, способный связывать TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки; и второй компонент, способный связывать антиген CD33.

303. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 290, отличающееся тем, что антиген CD33 находится на поверхности клетки.

304. Нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления, антитело по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286.

305. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 304.

306. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 305.

307. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 305 и упаковку для него.

308. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления, антитело по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286 и фармацевтически приемлемый носитель.

309. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 308, включающий объединение биспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

310. Способ получения антитела, которое связывается с более чем одной молекулой-мишенью, включающий: стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке; стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном CD33 на поверхности второй клетки; и стадию выполнения функции обеспечения антитела, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и антигеном CD33 на поверхности второй клетки.

311. Способ по варианту осуществления 310, отличающийся тем, что стадия выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном CD33 на поверхности второй клетки, повторяется n раз и дополнительно включает n стадий выполнения функции обеспечения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

312. Способ направления γδ-Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, на вторую клетку, экспрессирующую CD33, причем способ включает приведение в контакт γδ-Т-клетки с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286, при этом приведение в контакт направляет γδ-Т-клетку к клетке, экспрессирующей CD33.

313. Способ ингибирования роста или пролиферации клеток, экспрессирующих антиген CD33, на клеточной поверхности, включающий приведение в контакт клеток, экспрессирующих CD33, с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286, при этом приведение в контакт клеток, экспрессирующих CD33, с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию клеток, экспрессирующих антиген CD33.

314. Способ согласно варианту осуществления 313, отличающийся тем, что клетки, экспрессирующие антиген CD33, находятся в присутствии γδ-Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

315. Способ элиминации клеток, экспрессирующих CD33, или лечения нарушения, полностью или частично вызванного клетками, экспрессирующими CD33, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286.

316. Способ согласно варианту осуществления 315, отличающийся тем, что нарушение представляет собой лейкоз.

317. Способ согласно варианту осуществления 315, отличающийся тем, что нарушение представляет собой лимфому.

318. Способ по любому из вариантов осуществления 315–317, отличающийся тем, что субъект является субъектом, нуждающимся в этом.

319. Способ по любому одному из вариантов осуществления 315–318, отличающийся тем, что субъектом является человек.

320. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 254–262 или 284–286.

321. Способ по варианту осуществления 320, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

322. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289, отличающееся тем, что биспецифическое антитело индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении клетки, экспрессирующей TRBC1, *in vitro*, при EC_{50} менее около 160 пМ.

323. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289, отличающееся тем, что EC_{50} оценивают с помощью смеси эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней, экспрессирующих антиген TRBC1.

324. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 323, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 10 к 1.

325. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 323, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

326. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 323, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

327. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 323, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

328. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289, отличающееся тем, что биспецифическое антитело является многовалентным.

329. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере три антигена.

330. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 329, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

331. Биспецифическое антитело, содержащее: первый компонент, способный связывать TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки; и второй компонент, способный связывать антиген TRBC1.

332. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 331, отличающееся тем, что антиген TRBC1 находится на поверхности αβ Т-клетки.

333. Нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289.

334. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 333.

335. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 334.

336. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 335 и упаковку для него.

337. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289, и фармацевтически приемлемый носитель.

338. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 337, включающий объединение биспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

339. Способ получения антитела, которое связывается с более чем одной молекулой-мишенью, включающий: стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке; стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRBC1 на поверхности αβ Т-клетки; и стадию выполнения функции обеспечения антитела, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и антигеном TRBC1 на поверхности αβ Т-клетки.

340. Способ по варианту осуществления 339, отличающийся тем, что стадия выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRBC1 на поверхности αβ Т-клетки, повторяется n раз и дополнительно включает n стадий выполнения функции обеспечения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

341. Способ направления γδ-Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, на αβ Т-клетку, экспрессирующую TRBC1, причем способ включает приведение в контакт γδ-Т-клетки с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289, при этом приведение в контакт направляет γδ-Т-клетку к αβ Т-клетке, экспрессирующей TRBC1.

342. Способ ингибирования роста или пролиферации αβ Т-клеток, экспрессирующих антиген TRBC1 на клеточной поверхности, включающий приведение в контакт αβ Т-клеток с биспецифическим антителом в соответствии с любым из вариантов осуществления 263–271 или 287–289, причем приведение в контакт αβ Т-клеток клетки с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию αβ Т-клеток.

343. Способ согласно варианту осуществления 342, отличающийся тем, что αβ Т-клетки находятся в присутствии γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

344. Способ элиминации Т-клеток, экспрессирующих TRBC1, или лечения нарушения, полностью или частично вызванного αβ Т-клетками, экспрессирующими TRBC1, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 263-271 или 287-289.

345. Способ по варианту осуществления 344, отличающийся тем, что нарушение представляет собой Т-клеточный лейкоз.

346. Способ по варианту осуществления 344, отличающийся тем, что нарушение представляет собой Т-клеточную лимфому.

347. Способ по варианту осуществления 344, отличающийся тем, что заболевание представляет собой Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL).

348. Способ по любому из вариантов осуществления 344–347, отличающийся тем, что субъект является субъектом, нуждающимся в этом.

349. Способ по любому одному из вариантов осуществления 344–348, отличающийся тем, что субъектом является человек.

350. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 263–271 или 287–289.

351. Способ по варианту осуществления 350, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима В по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

352. Биспецифическое антитело по любому из вариантов реализации 272–280 или 290–292, отличающееся тем, что биспецифическое антитело индуцирует зависимую от γδ Т-клеток цитотоксичность в отношении клеток, экспрессирующих BCMA, *in vitro*, при EC_{50} менее около 160 пМ.

353. Биспецифическое антитело или антитело по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292, отличающееся тем, что EC_{50} оценивают с помощью смеси эффекторных γδ Т-клеток и клеток-мишеней, экспрессирующих антиген BCMA.

354. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 353, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 10 к 1.

355. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 353, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1.

356. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 353, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1.

357. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 353, отличающееся тем, что отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1:1.

358. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292, отличающееся тем, что биспецифическое антитело является многовалентным.

359. Биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере три антигена.

360. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 359, отличающееся тем, что биспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

361. Биспецифическое антитело, содержащее: первый компонент, способный связывать TRGV9 на поверхности γδ Т-клетки; и второй компонент, способный связывать антиген BCMA.

362. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 261, отличающееся тем, что антиген BCMA находится на поверхности клетки.

363. Нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления, антитело по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292.

364. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 363.

365. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 364.

366. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 365 и упаковку для него.

367. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления, антитело по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292 и фармацевтически приемлемый носитель.

368. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 367, включающий объединение биспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

369. Способ получения антитела, которое связывается с более чем одной молекулой-мишенью, включающий: стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке; стадию выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном BCMA на поверхности второй клетки; и стадию выполнения функции обеспечения антитела, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и антигеном BCMA на поверхности второй клетки.

370. Способ по варианту осуществления 369, отличающийся тем, что стадия выполнения функции получения связывающего домена, способного связываться с антигеном BCMA на поверхности второй клетки, повторяется n раз и дополнительно включает n стадий выполнения функции обеспечения связывающего домена, способного связываться с антигеном TRGV9 на γδ Т-клетке и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

371. Способ направления γδ-Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, на вторую клетку, экспрессирующую BCMA, причем способ включает приведение в контакт γδ-Т-клетки с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292, при этом приведение в контакт направляет γδ-Т-клетку к клетке, экспрессирующей BCMA.

372. Способ ингибирования роста или пролиферации клеток, экспрессирующих антиген BCMA, на клеточной поверхности, включающий приведение в контакт клеток, экспрессирующих BCMA, с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292, при этом приведение в контакт клеток, экспрессирующих BCMA, с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию клеток, экспрессирующих антиген BCMA.

373. Способ по варианту осуществления 313, отличающийся тем, что клетки, экспрессирующие антиген BCMA, находятся в присутствии γδ-Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при контакте с биспецифическим антителом.

374. Способ элиминации клеток, экспрессирующих BCMA, или лечения нарушения, полностью или частично вызванного клетками, экспрессирующими BCMA, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества биспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 272-280 или 290-292.

375. Способ по варианту осуществления 374, отличающийся тем, что нарушение представляет собой лейкоз.

376. Способ по варианту осуществления 374, отличающийся тем, что нарушение представляет собой лимфому.

377. Способ по любому из вариантов осуществления 374–376, отличающийся тем, что субъект является субъектом, нуждающимся в этом.

378. Способ по любому одному из вариантов осуществления 374–377, отличающийся тем, что субъектом является человек.

379. Способ активации γδ Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение γδ Т-клетки в контакт с биспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 272–280 или 290–292.

380. Способ по варианту осуществления 379, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной γδ Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

381. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

382. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:31, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

383. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:32, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

384. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:33, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

385. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:76 и SEQ ID NO:3, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

386. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61 и SEQ ID NO:62, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64 и SEQ ID NO:6, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

387. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90 и SEQ ID NO:91, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93 и SEQ ID NO:94, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

388. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99 и SEQ ID NO:100, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102 и SEQ ID NO:103, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

389. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108 и

SEQ ID NO:109, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

390. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118 и SEQ ID NO:119, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121 и SEQ ID NO:122, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

391. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее: HC1, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:128 и SEQ ID NO:129, соответственно, и LC1, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно, с образованием сайта связывания для TRGV9.

392. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

393. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

394. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

395. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

396. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

397. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

398. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35.

399. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

400. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

401. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36.

402. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

403. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

404. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

405. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

406. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66.

407. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67.

408. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

409. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

410. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95.

411. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

412. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96.

413. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104.

414. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

415. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105.

416. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113.

417. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

418. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

419. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123.

420. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

421. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

422. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133.

423. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

424. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

425. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69.

426. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

427. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

428. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71.

429. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72.

430. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72.

431. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74.

432. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75.

433. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75.

434. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115.

435. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116.

436. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116.

437. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125.

438. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126.

439. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126.

440. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135.

441. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136.

442. Антитело, которое связывается с TRGV9, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136.

443. Антитело по любому из вариантов осуществления 381–442, отличающееся тем, что антитело представляет собой полиспецифическое антитело.

444. Полиспецифическое антитело по варианту осуществления 443, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает CD123.

445. Полиспецифическое антитело по варианту осуществления 443, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает CD33.

446. Полиспецифическое антитело по варианту осуществления 443, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает TRBC1.

447. Полиспецифическое антитело по варианту осуществления 443, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает BCMA.

448. Полиспецифическое антитело по варианту осуществления 443, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает PSMA.

449. Антитело по любому из вариантов осуществления 381–442, отличающееся тем, что антитело представляет собой биспецифическое антитело.

450. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 449, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает CD123.

451. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 449, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает CD33.

452. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 449, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает TRBC1.

453. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 449, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает BCMA.

454. Биспецифическое антитело по варианту осуществления 449, отличающееся тем, что антитело дополнительно связывает PSMA.

[00377] В примерах, приведенных в данном документе, предложены типовые мультиспецифические (биспецифические) антитела, которые связываются с TRGV9 и CD123 (также известным как IL3RA). CD123 экспрессируется на различных типах клеток в различных тканях, включая жировую ткань, надпочечник, аппендикс, костный мозг, молочную железу, бронх, хвостатое ядро, мозжечок, кору головного мозга, шейку матки, матку, толстую кишку, двенадцатиперстную кишку, эндометрий, эпидидимис, пищевод, фаллопиеву трубу, желчный пузырь, сердечную мышцу, гиппокамп, почку, печень, легкое, лимфатический узел, носоглотку, слизистую оболочку полости рта, яичник, поджелудочную железу, паращитовидную железу, плаценту, предстательную железу, прямую кишку, слюнную железу, семенную везикулу, скелетные мышцы, кожу, тонкий кишечник, гладкие мышцы, мягкие ткани, селезенку, желудок, семенники, щитовидную железу, миндалину, мочевой пузырь и вагину (см., например, proteinatlas.org). Таким образом, эти примеры иллюстрируют типовые биспецифические антитела, которые могут эффективно нацеливаться на широкий спектр клеток и тканей в организме субъекта.

[00378] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который

специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой CD123.

[00379] Иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с TRGV9, а также иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с CD123, представлены в других местах данного документа, например, в перечне последовательностей, примерах, а также в таблице 1.1, таблице 1.2 и таблицах 1–40.

[00380] В приведенных в данном документе примерах также представлены иллюстративные полиспецифические (биспецифические) антитела, которые связываются с TRGV9 и CD33. Эти примеры иллюстрируют дополнительные иллюстративные биспецифические антитела, которые могут эффективно нацеливаться на различные клетки и ткани субъекта. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой CD33.

[00381] Иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с TRGV9, а также иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с CD33, представлены в других местах данного документа, например, в перечне последовательностей, примерах, а также в таблице 1.1, таблице 1.2 и таблицах 1–40.

[00382] В приведенных в данном документе примерах также представлены иллюстративные полиспецифические (биспецифические) антитела, которые связываются с TRGV9 и TRBC1. Эти примеры иллюстрируют дополнительные иллюстративные биспецифические антитела, которые могут эффективно нацеливаться на различные клетки и ткани субъекта. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на

втором антигене-мишени. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой TRBC1.

[00383] Иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с TRGV9, а также иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с TRBC1, представлены в других местах данного документа, например, в перечне последовательностей, примерах, а также в таблице 1.1, таблице 1.2 и таблицах 1–40.

[00384] В приведенных в данном документе примерах также представлены иллюстративные полиспецифические (биспецифические) антитела, которые связываются с TRGV9 и BCMA. Эти примеры иллюстрируют дополнительные иллюстративные биспецифические антитела, которые могут эффективно нацеливаться на различные клетки и ткани субъекта. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой BCMA.

[00385] Иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с TRGV9, а также иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с BCMA, представлены в других местах данного документа, например, в перечне последовательностей, примерах, а также в таблице 1.1, таблице 1.2 и таблицах 1–40.

[00386] В приведенных в данном документе примерах также представлены иллюстративные полиспецифические (биспецифические) антитела, которые связываются с TRGV9 и PSMA. Эти примеры иллюстрируют дополнительные иллюстративные биспецифические антитела, которые могут эффективно нацеливаться на различные клетки и ткани субъекта. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на TRGV9, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой PSMA.

[00387] Иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с TRGV9, а также иллюстративные связывающие агенты, которые связываются с PSMA, представлены в других местах данного документа, например, в перечне последовательностей, примерах, а также в таблице 1.1, таблице 1.2 и таблицах 1–40.

[00388] В данном документе описаны конкретные варианты осуществления этого изобретения. После прочтения вышеприведенного описания для лиц, работающих в данной области, станет очевидным существование вариаций описанных вариантов осуществления, и ожидается, что специалисты в данной области могут использовать такие вариации в зависимости от обстоятельств. Соответственно, предполагается, что изобретение может быть реализовано на практике образом, отличным от конкретно описанного в данном документе, и что изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения, указанные в прилагаемой формуле изобретения, в соответствии с действующим законодательством. Более того, данное изобретение охватывает любую комбинацию вышеописанных элементов во всех возможных вариациях, если в данном документе не указано иное или если это явно не противоречит контексту. Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее, следует понимать, что возможно осуществления различных модификаций без отступления от сущности и объема изобретения. Соответственно, описания, представленные в разделе примеров, предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, описанного в формуле изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1. ПОЛУЧЕНИЕ МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ γδ Т-КЛЕТКИ

1.1: ПОЛУЧЕНИЕ МКАТ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ γδ Т-КЛЕТОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ

[00389] Антигены или части антигенов, специфические в отношении γδ Т-клеток, используют для иммунизации животного (например, мыши или кролика). Для получения γδ Т-клеточных моноклональных антител мононуклеарные клетки периферической крови выделяют из цельной крови иммунизированного животного и выращивают антигенспецифические В-клетки. В-клетки, секретирующие реакционноспособные антитела к γδ Т-клеточным антигенам, идентифицируют с помощью ИФА-скрининга в отношении связывания антигена супернатантов культуры В-клеток. Планшеты ИФА с высоким уровнем связывания покрывают γδ Т-клеточным антигеном на ночь. Планшеты ИФА блокируют и добавляют в планшеты разведенные супернатанты культуры В-клеток. Планшеты инкубируют при комнатной температуре, а после инкубации в планшет добавляют вторичное антитело, специфическое в отношении распознавания антитела γδ Т-клеточному антигену, чтобы определить, связало ли антитело к γδ Т-клеточному антигену γδ Т-клеточный антиген. Связывание антитела определяют по реакции субстрата на вторичном антителе.

[00390] После идентификации моноклональных антител, способных связываться с γδ Т-клеточными антигенами, секвенируют вариабельные области тяжелой и легкой цепей γδ Т-клеточного антитела. Создают конструкции для экспрессии тяжелой и легкой цепей γδ Т-клеточного антитела. Эти конструкции трансфицируют в клетку-хозяина для экспрессии тяжелой и легкой цепей и выделяют γδ Т-клеточное антитело из супернатанта.

1.2: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОЧНЫХ АНТИТЕЛ

[00391] Последовательность вариабельной области γδ Т-клеточного моноклонального антитела и второго моноклонального антитела, способного связывать антиген-мишень на представляющей интерес клетке-мишени, используют для получения биспецифического антитела для тестирования в отношении

уничтожения клеток-мишеней с перенаправлением γδ Т-клеток. Представляющие интерес антигены-мишени могут быть выбраны, без ограничений, из антигенов, описанных в Zhang *et al.*, Nucleic Acids Research 47(D1):D721-D728 (2019). γδ биспецифические Т-клеточные антитела получают в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4, как было описано ранее (Atwell *et al.*, J. Mol. Biol. 270:26-35 (1997)). Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонируют в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР. Биспецифические антитела экспрессируют путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка. Сначала эти антитела очищают с помощью колонки с протеином A MAB SELECT SURE (GE Healthcare, Пискатауэй, штат Нью-Джерси) (Brown, Bottomley *et al.* Biochem Soc Trans. 1998 Aug;26(3):S249.). Колонку уравновешивают фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 7,2, и загружают в нее ферментационный супернатант при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывают ФСБ (4 объема колонки (ОК)) с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм в системе Akta Explorer (GE Healthcare), объединяют и нейтрализуют до pH 5,0 путем добавления 1 % 3 М ацетата натрия, pH 9,0. На этапе заключительной очистки антитела очищают посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (ЭХ), используя колонку Superdex 200 (GE Healthcare). Целостность образца оценивают путем измерения эндотоксина и электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии ДСН в восстановительных и невосстановительных условиях. Определяют конечные концентрации белка.

1.3: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9

[00392] Последовательности вариабельных областей иллюстративного моноклонального антитела к TRGV9 приведены ниже в таблице 1,1 и таблице 1,2.

Таблица 1.1 - Последовательности CDR мкАт к TRGV9

Антитело	**VH CDR1**	**VH CDR2**	**VH CDR3**	**VL CDR1**	**VL CDR2**	**VL CDR3**
TRGV9Ab_1	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTY YNQKFKG (SEQ ID NO:2)	NYGDYTIDF (SEQ ID NO:3)	KSSQSLLYSS NQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)
TRGV9Ab_2	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTY YNQKFKG (SEQ ID NO:2)	N**M**G**M**YTIDF (SEQ ID NO:31)	KSSQSLLYSS NQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)
TRGV9Ab_3	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTY YNQKFKG (SEQ ID NO:2)	N**M**G**M**YT**L**DF (SEQ ID NO:32)	KSSQSLLYSS NQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)
TRGV9Ab_4	DHYIN (SEQ ID NO:1)	QIYPGDGNTY YNQKFKG (SEQ ID NO:2)	NYGDYT**L**DF (SEQ ID NO:33)	KSSQSLLYSS NQKNYLA (SEQ ID NO:4)	WASTRES (SEQ ID NO:5)	QQYYRYHT (SEQ ID NO:6)

Таблица 1.2 - Последовательности доменов VH и VL мкАт к TRGV9

Антитело	**VH**	**VL**
TRGV9Ab_1	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT **DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTY YNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCAP**NYGDYTIDF**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:7)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLL YSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WAST RES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLA VYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)

TRGV9Ab_2	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT **DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTY YNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCAP**NMGMYTIDF**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:34)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLL YSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WAST RES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLA VYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)
TRGV9Ab_3	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT **DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTY YNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCAP**NMGMYTLDF**WGQGTSVTVS S (SEQ ID NO:35)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLL YSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WAST RES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLA VYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)
TRGV9Ab_4	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFT **DHYIN**WVKQRTGQGLEWIG**QIYPGDGNTY YNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYFCAP**NYGDYTLDF**WGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:36)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC**KSSQSLL YSSNQKNYLA**WYQQKPGQSPKLLIY**WAST RES**GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLA VYYC**QQYYRYHT**FGTGTKLEIK (SEQ ID NO:8)

[00393] Последовательности вариабельной области моноклонального антитела к TRGV9 и второго моноклонального антитела, способного связывать антиген-мишень на представляющей интерес клетке-мишени, используют для получения биспецифического антитела для тестирования в отношении уничтожения клеток-мишеней с перенаправлением γδ Т-клеток. Представляющие интерес антигены-мишени могут быть выбраны, без ограничений, из антигенов, описанных в Zhang *et al.*, Nucleic Acids Research 47(D1):D721-D728 (2019). Биспецифические антитела к TRGV9 получают в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4, как было описано ранее (Atwell *et al.*, J. Mol. Biol. 270:26-35 (1997)). Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонируют в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР. Биспецифические антитела экспрессируют путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка. Сначала эти антитела очищают с помощью колонки с протеином A Mab Select SuRe (GE Healthcare, Пискатауэй, штат Нью-Джерси) (Brown, Bottomley *et al.* Biochem Soc Trans. 1998 Aug;26(3):S249). Колонку уравновешивают фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 7,2, и загружают в нее ферментационный супернатант при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывают ФСБ (4 объема колонки (ОК)) с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм в системе Akta Explorer (GE Healthcare), объединяют и нейтрализуют до pH 5,0 путем добавления 1 % 3 М ацетата натрия, pH 9,0. На этапе заключительной очистки антитела очищают посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (ЭХ), используя колонку Superdex 200 (GE Healthcare). Целостность образца оценивают путем измерения эндотоксина и электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии ДСН в восстановительных и невосстановительных условиях. Определяют конечные концентрации белка.

ПРИМЕР 2. ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И РАКОВЫЙ АНТИГЕН

[00394] Примеры 2.1–2.4 основаны на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vδ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со

структурой TRGV9, а другое плечо связывалось с опухолеассоциированным антигеном, экспрессируемым опухолевыми клетками. Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 1**.

[00395] Последующие примеры можно разделить на следующие категории: (1) Создание и определение характеристик биспецифических антител, способных связываться с плечом TRGV9, экспрессируемого на γδ Т-клетках, и раковым антигеном (например, CD123) на раковых клетках (примеры 2.1, 2.2 и 2.3); и (2) подтверждение обусловленного биспецифическим антителом уничтожения клеток-мишеней γδ Т-клетками, размноженными *in vitro* (пример 2,4).

ПРИМЕР 2.1: ПОЛУЧЕНИЕ МКАТ К TRGV9

[00396] Мышиный IgG1 к человеческому Т-клеточному рецептору TRGV9, клон 7A5, был доступен на коммерческой основе. Приготовление образцов и анализ ЖХ/МСМС проводились Lake Pharma. (San Carlos, CA). Образец восстанавливали и алкилировали, разделяли на семь аликвот и протеолитически расщепляли ферментами трипсина/LysC, химотрипсина, LysC, пепсина и AspN, эластазы и протеиназы K. Полученные пептиды обессоливали с помощью микродозатора ZipTip C18 и разделяли на технологической линии с помощью хроматографии с обращённой фазой. Масс-спектрометрию выполняли на спектрометре Thermo Q-Exactive с использованием фрагментации высокой хроматической чёткости. Наборы данных МС анализировали с помощью программного обеспечения PEAKS путем сопоставления *de novo* тегов последовательностей с базой данных последовательностей антител IMGT. Гэпы в последовательности вносили, используя сборку последовательностей контигов *de novo* идентифицированных пептидов. Все CDR и гипермутации были подтверждены путем анализа спектров МС/МС.

[00397] Полученные последовательности приведены в таблицах 1–5.

Таблица 1: Последовательности CDR анти-TRGV9 мкАт.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NYGDYTIDF	3
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	KSSQSLLYSSNQKNYLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 2: Последовательности CDR анти-TRGV9 мкАт.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_2	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NMGMYTIDF	31
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_2	KSSQSLLYSSNQKNYLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 3: Последовательности CDR анти-TRGV9 мкАт.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_3	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NMGMYTLDF	32
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_3	KSSQSLLYSSNQKNYLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 4. Последовательности CDR анти-TRGV9 мкАт.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_4	DHYIN	1	QIYPGDGNTYYNQKFKG	2	NYGDYTLDF	33
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_4	KSSQSLLYSSNQKNYLA	4	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 5: Последовательности тяжелых и легких цепей анти-TRGV9 мкАт.

мкАт	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSS	7
LP7A5_2	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNMGMYTIDFWGQGTSVTVSS	34
LP7A5_3	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNMGMYTLDFWGQGTSVTVSS	35
LP7A5_4	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDYTLDFWGQGTSVTVSS	36
	Аминокислотная последовательность легкой цепи	**SEQ ID NO:**
LP7A5_1	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIK	8

ПРИМЕР 2.2: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/CD123

[00398] Последовательность вариабельной области LP7A5 (анти-TRGV9) и I3RB217 (антитело к CD123) (HCDR и LCDR в таблице 6, HC и LC в таблице 7) использовали для создания биспецифического антитела для тестирования в отношении перенаправляемого Т-клеточного уничтожения клеток острого миелоидного

лейкоза (AML). Биспецифические антитела VG1 (анти-TRGV9 x CD123) и VG3 (анти-TRGV9 x Null) получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4, как было описано ранее (Atwell *et al.* J. Mol. Biol. 270: 26-35, 1997). Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонировали в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР. Биспецифические антитела экспрессировали путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка. Сначала эти антитела очищали с помощью колонки с протеином A Mab Select SuRe (GE Healthcare, Пискатауэй, штат Нью-Джерси) (Brown, Bottomley *et al.* 1998 Biochem Soc Trans. 1998 Aug;26(3):S249.). Колонку уравновешивали фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 7,2, и загружали ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывали ФСБ (4 объема колонки (ОК)) с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие пики белка, установленные по признаку поглощения при 280 нм в системе Akta Explorer (GE Healthcare), объединяли и нейтрализовали до pH 5,0 путем добавления 1% 3M ацетата натрия, pH 9,0. На стадии полировки антитела очищали посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (SEC) с использованием колонки Superdex 200 (GE Healthcare). Целостность образца оценивали путем измерения эндотоксина и электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии ДСН в восстановительных и невосстановительных условиях. Конечные концентрации белка составили 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/анти-CD123 и 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/Null. Конечные уровни ЕЭ анти-TRGV9/анти-CD123 и анти-TRGV9/Null на основании этих данных составили < 3,0 ЕЭ/мг.

Таблица 6: Последовательности CDR анти-CD123 мкАт.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
I3RB217	SYWIS	9	IIDPSDSDTRYSPSFQG	10	GDGSTDLDY	11
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
I3RB217	RASQSVSSSYL	12	GASSRAT	13	QQDYGFPWT	14

Таблица 7: Последовательности тяжелых и легких цепей мкАт к CD123.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
I3RB217	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPS DSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGDGSTDLDY WGQGTLVTVSS	15
	Аминокислотная последовательность легкой цепи	**SEQ ID NO:**
I3RB217	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDYGFPWTFGQGTKVEIK	16

Таблица 8: Последовательности полуантител, экспрессируемых в клетках CHO

mAb ID	**Аминокислотная последовательность плеча «выступ» и плеча «впадина»**	**SEQ**

		ID NO:
VG1 (полуантитело к TRGV9)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAED LAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKST GGSEVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQ IYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDY TIDFWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNRFTQKSLSLSLGK	17
VG1 (полуантитело к CD123)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QDYGFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGSEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSDT RYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGDGSTDLDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	18
VG3 (полуантитело к B23B49 Null)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QDYGFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGSEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSDT RYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGDGSTDLDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	19
	Последовательность ДНК полуантитела	
VG1 (полуантитело к TRGV9)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCTGTTCCTGATGGCCGCCGCCCAGAGCATCC AGGCCGACATCGTGATGAGCCAGAGCCCAAGCAGCCTGGCCGTGAGCGTGG GCGAGAAGGTGACCATGAGCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGTACAGCA GCAACCAGAAGAACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGAGCC CAAAGCTGCTGATCTACTGGGCCAGCACCCGCGAGAGCGGCGTGCCAGACC GCTTCACCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCG TGAAGGCCGAGGACCTGGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACTACCGCTACC ACACCTTCGGCACCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGCCC CAAGCGTGTTCATCTTCCCACCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCACGCGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTG ACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACCGCGGCGAGTGC ggcggcagcgagggcaagagcagcggcagcggcagcgagagcaagagcaccgagggcaagagcagcggcagcggca	20

	gcgagagcaagagcaccggcggcagcGAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGAGCTG GCCCGCCCAGGCGCCAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCACC TTCACCGACCACTACATCAACTGGGTGAAGCAGCGCACCGGCCAGGGCCTG GAGTGGATCGGCCAGATCTACCCAGGCGACGGCAACACCTACTACAACCAG AAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCGCCGACAAGAGCAGCAGCACCGCC TACATGCAGCTGAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTTCTGC GCCCCAAACTACGGCGACTACACCATCGACTTCTGGGGCCAGGGCACCAGC GTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCAAGCGTGTTCCCACTGGCC CCATGCAGCCGCAGCACCAGCGAGAGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTG AAGGACTACTTCCCAGAGCCAGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGC GTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCATGCCCACCATGCCCAGCCCCAGAGGCC GCCGGCGGCCCAAGCGTGTTCCTGTTCCCACCAAAGCCAAAGGACACCCTG ATGATCAGCCGCACCCCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAG GAGGACCCAGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCACGCGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTACCGCGTG GTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTGAGCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAGAAGACCAT CAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGCGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCACC AAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGTGGTGCCTGGTGAA GGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCC AGAGAACAACTACAAGACCACCCCACCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTT CTTCCTGTACAGCCGCCTGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAA CGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAG	
VG1 (полуантитело к CD123)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCTGTTCCTGATGGCCGCCGCCCAGAGCATCC AGGCCGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGGCACCCTGAGCCTGAGCCCAG GCGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCCGCGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCT ACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCACGCCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCAGCCGCGCCACCGGCATCCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCAGAGGACT TCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGGACTACGGCTTCCCATGGACCTTCGGCCA GGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGCCCCAAGCGTGTTCAT CTTCCCACCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTG CCTGCTGAACAACTTCTACCCACGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCG ACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGA GCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACCGCGGCGAGTGCggcggcagcgagggcaaga gcagcggcagcggcagcgagagcaagagcaccgagggcaagagcagcggcagcggcagcgagagcaagagcaccggc ggcagcGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCG AGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACT GGATCAGCTGGGTGCGCCAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCA TCATCGACCCAAGCGACAGCGACACCCGCTACAGCCCAAGCTTCCAGGGCC AGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGA GCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCGCGGCGACG GCAGCACCGACCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCA GCGCCAGCACCAAGGGCCCAAGCGTGTTCCCACTGGCCCCATGCAGCCGCA GCACCAGCGAGAGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCC CAGAGCCAGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCG TGGTGACCGTGCCAAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGCAACG TGGACCACAAGCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAGAGCAAG TACGGCCCACCATGCCCACCATGCCCAGCCCCAGAGGCCGCCGGCGGCCCA AGCGTGTTCCTGTTCCCACCAAAGCCAAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCA CCCCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCAGAGG TGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCACGCGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGA CCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGA GCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAG	21

	GGCCAGCCACGCGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCACCAAGCCAGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGTGGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCA AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCAGAGAACAACTA CAAGACCACCCCACCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGC CGCCTGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACGTGTTCAGCTGC AGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGC CTGAGCCTGGGCAAG	
VG3 (полуантитело Null)	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCTGTTCCTGATGGCCGCCGCCCAGAGCATCC AGGCCGACATCGTGATGACCCAGAGCCCAGACAGCCTGGCCGTGAGCCTGG GCGAGCGCGCCACCATCAACTGCCGCGCCAGCCAGAGCGTGGACTACAACG GCATCAGCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCCACCAAAGC TGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCCAGAGAGCGGCGTGCCAGACCGCTTCA GCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGG CCGAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCCAGCAGATCATCGAGGACCCATGGA CCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGCACCGTGGCCGCCCCAA GCGTGTTCATCTTCCCACCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCA GCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCACGCGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACC GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCAC CAGGGCCTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACCGCGGCGAGTGCGGC GGCAGCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGA GGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCC AGATCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAACCCTGGTGAAGCCAACCCAGACCC TGACCCTGACCTGCACCTTCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACCAGCGGCATGGG CGTGAGCTGGATCCGCCAGCCACCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCCA CATCTACTGGGACGACGACAAGCGCTACAACCCAAGCCTGAAGAGCCGCCT GACCATCACCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACCATGACCAA CATGGACCCAGTGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCCGCCTGTACGGCTTC ACCTACGGCTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC GCCAGCACCAAGGGCCCAAGCGTGTTCCCACTGGCCCCATGCAGCCGCAGC ACCAGCGAGAGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCA GAGCCAGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTG GTGACCGTGCCAAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGCAACGTG GACCACAAGCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGCGTGGAGAGCAAGTA CGGCCCACCATGCCCACCATGCCCAGCCCCAGAGGCCGCCGGCGGCCCAAG CGTGTTCCTGTTCCCACCAAAGCCAAAGGACACCCTGATGATCAGCCGCACC CCAGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCAGAGGTG CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCACGCGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGC AACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAGAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGG CCAGCCACGCGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCACCAAGCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGTGGTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAG CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCAGAGAACAACTACA AGACCACCCCACCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCG CCTGACCGTGGACAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCT GAGCCTGGGCAAG	22

Таблица 9: Последовательности тяжелой и легкой цепей для биспецифических антител к TRGV9

Биспецифическое антитело		**Аминокислотная последовательность**
VG1 (анти-TRGV9/анти-CD123)	Тяжелая цепь 1 VG1 (SEQ ID NO:23)	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTG QGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

		VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSLGK
	Легкая цепь 1 VG1 (SEQ ID NO:24)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQ QKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAE DLAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
	Тяжелая цепь 2 VG1 (SEQ ID NO:25)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGK GLEWMGIIDPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARGDGSTDLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSLGK
	Легкая цепь 2 VG1 (SEQ ID NO:26)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QDYGFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
анти-TRGV9 x Null	Тяжелая цепь 1 VG3 (SEQ ID NO:27)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYFWNWIRQPPGK GLEWIGYISYDGSNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCASPSPGTGYAVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSLGK
	Легкая цепь 1 VG3 (SEQ ID NO:28)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQ KPGKAPKFLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCSQSTHVPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	Тяжелая цепь 2 VG3 (SEQ ID NO:29)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGK ALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNM DPVDTATYYCARLYGFTYGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
	Легкая цепь 2 VG3 (SEQ ID NO:30)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVDYNGISYMHWYQQK PGQPPKLLIYAASNPESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQIIEDPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ПРИМЕР 2.3: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК Vγ9+ (γδ) Т-КЛЕТОК И ПАН-Т-КЛЕТОК

[00399] Золедроновая кислота избирательно размножает $V\gamma9^+$ γδ Т-клетки из цельных МКПК. МКПК выделяли из цельных свежих МКПК, используя набор для выделения человеческих γδ Т-клеток EasySep™ (Stem cell Technologies; Vancouver, CA), в соответствии с инструкциями производителя. Выделенные МКПК культивировали в среде RPMI-10 (RPMI с добавлением 10 % ФБС, 1x пенициллин/стрептомицин) с рекомбинантным человеческим IL-2 (rhIL-2) до конечной концентрации 1000 МЕ/мл и рекомбинантным человеческим IL-15 (rhIL-15) до конечной концентрации 10 нг/мл и золедроновой кислотой до конечной концентрации 5 μM в течение 14 суток. Числа на репрезентативных точечных диаграммах отражают частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ и $V\gamma9^-$ TCR γδ Т-клеток среди всех МКПК на 0 сутки (слева) и 14 сутки культивирования МКПК с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 (справа). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n = 5) из одного эксперимента (**Фиг. 2**).

[00400] На **Фиг. 3A–3E** продемонстрированы фенотипические характеристики $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток. На **Фиг. 3A** приведено схематическое изображение гейтов, используемых для описания дифференцировки γδ Т-клеток (слева). Репрезентативные точечные диаграммы FACS иллюстрируют профиль дифференцировки $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток из свежих МКПК (слева) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (справа). Числа в квадрантах отражают частоту (среднее ± СПС) соответствующей популяции среди свежих и активированных $V\gamma9^+$γδ Т-клеток. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n = 5) из одного эксперимента. На **Фиг. 3B** представлены числа на репрезентативных точечных графиках, отражающие частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток, положительных в отношении соответствующего маркера активации, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для семи доноров (n = 7) для данных по экспрессии CD62L, CD69, CD44 из двух независимых экспериментов. n = 5 доноров для NKG2D и 2 донора для данных по экспрессии CD45RO и CD71, соответственно, из одного эксперимента. На **Фиг. 3C** представлены числа над гейтами на точечных графиках, иллюстрирующих частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток, положительных в отношении поверхностной экспрессии соответствующего ингибирующего рецептора, из свежих МКПК (верхний ряд) или МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для пяти доноров (n = 5) для поверхностной экспрессии PD1, CTLA4, TIGIT и Lag3 и семи доноров (n = 7) для данных по поверхностной экспрессии 2B4 и Tim3 из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3D** представлены репрезентативные точечные графики FACS, демонстрирующие частоту (среднее ± СПС) $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток, экспрессирующих внутриклеточный гранзим B (левая колонка) и перфорин (правая колонка), из свежих МКПК (верхний ряд) и МКПК, которые культивировали *ex vivo* с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 14 суток (нижний ряд). Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех (n = 4) и семи (n = 7) доноров для данных по гранзиму B и перфорину, соответственно, из двух независимых экспериментов. На **Фиг. 3E** изображены столбики, представляющие среднюю (± СПС) концентрацию цитокина (пг/мл) в супернатанте клеточной культуры на 0 сутки и 14 сутки культивирования МКПК с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15. Представленные данные представляют собой среднее значение (± СПС) для четырех лунок (n = 4) для одного донора.

[00401] На **Фиг. 4** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 рекрутирует γδ Т-клетки в двухфазный клеточный конъюгат. γδ Т-клетки (эффекторные клетки) выделяли из цельных свежих МКПК, используя набор для выделения человеческих γδ Т-клеток EasySep™ (Stem cell Technologies), в соответствии с инструкциями производителя. γδ Т-клетки метили 0,25 мкМ зеленого красителя CellTracker™ Green CMFDA в течение 30 мин, а клетки Kasumi-3 (мишени) метили 1 мкМ оранжевого красителя CellTracker™ Orange CMRA в среде RPMI в течение 30 минут при 37°C. Как меченые γδ Т-клетки, так и Kasumi-3 культивировали совместно. Меченые эффекторные (Э) клетки и клетки-мишени (М) в отношении Э:М 1:1 (50000 клеток каждого типа клеток/лунка) инкубировали с 1 микрограммом на мл биспецифического антитела (к TRGV9/CD123, к TRGV9/NULL) при 37°C в течение 1 часа. В конце инкубации клетки центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 минут и ресуспендировали в буфере для FACS. Количество клеток оценивали с помощью проточного цитометра и проводили анализ, используя аналитическое программное обеспечение FLOWJO. Числа в квадрантах репрезентативных графиков FACS показывает частоту рекрутированных или нерекрутированных клеток в клеточный конъюгат в отсутствие (левая точечная диаграмма) или в присутствии биспецифического антитела к TRGV9/NULL (средняя точечная диаграмма) и биспецифического антитела к TRGV9/к CD123 (правая точечная диаграмма). Представленные данные получены в одном эксперименте.

ПРИМЕР 2.4: ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА К TRGV9/CD123 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК KASUMI-3 И ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОК

[00402] На **Фиг. 5** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против экспрессирующих CD123 клеток Kasumi-3 *in vitro*. Обогащенные γδ Т-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 12 суток, совместно культивировали с меченными CFSE клетками Kasumi-3 (мишени) в отношениях Э:М 1:1, 5:1 и 10:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24 часов. Кривые доза – эффект демонстрируют дозозависимую опосредованную биспецифическими антителами к TRGV9/CD123 и TRGV9/NULL γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении экспрессирующих CD123 клеток Kasumi-3 в отношениях Э:М 1:1 (**Фиг. 5A**) 5:1 (**Фиг. 5B**) и 10:1 (**Фиг. 5C**). Из представленных значений цитотоксичности было вычтено значение исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00403] На **Фиг. 6** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 избирательно активирует $V\gamma9^+$ γδ Т-клетки. Цельные свежие МКПК совместно культивировали с клетками Kasumi-3 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела к TRGV9/CD123 в течение 72 часов при 37°C. В качестве положительного и отрицательного контроля совместно культивируемые клетки стимулировали биспецифическими антителами к CD3/CD123 и TRGV9/NULL в течение 72 часов при 37°C. Столбики представляют частоту поверхностной экспрессии $V\gamma9^+$, $V\gamma9^-$ γδ Т-клеток и не γδ Т-клеток, положительным в отношении CD69 (**Фиг. 6A**, слева), CD25 (**Фиг. 6A**, справа) и внутриклеточной экспрессии гранзима B (**Фиг. 6B**). Пунктирная линия на Фиг. 6B указывает на исходные уровни экспрессии гранзима B в $V\gamma9^+$ γδ Т-клетках. NBS означает, что биспецифическое антитело не добавлено к совместно культивируемым клеткам. Представленные данные получены в одном эксперименте.

ПРИМЕР 3. ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И РАКОВЫЙ АНТИГЕН

ПРИМЕР 3.1. ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ, СВЯЗЫВАЮЩИХ TRGV9 И РАКОВЫЙ АНТИГЕН

[00404] Последовательности вариабельной области моноклонального антитела к TRGV9 и второго моноклонального антитела, способного связывать антиген на представляющей интерес Т-клетке, используют для получения биспецифического антитела для тестирования в отношении уничтожения клеток-мишеней с перенаправлением γδ Т-клеток.

[00405] Примеры последовательностей TRGV9 CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL представлены в таблице 1.1; и иллюстративные последовательности доменов VH и доменов VL представлены в таблице 1.2. Однако любые антитела к TRGV9 могут быть использованы для получения биспецифических антител.

[00406] Второе моноклональное антитело представляет собой антитело, которое связывает раковый антиген, как предложено в данном документе, включая, без ограничений, раковый антиген на поверхности раковой клетки.

[00407] Биспецифические антитела к TRGV9 получают в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4, как было описано ранее (Atwell *et al.*, J. Mol. Biol. 270:26-35 (1997)).

[00408] Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонируют в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР.

[00409] Биспецифические антитела экспрессируются путем транзиентной трансфекции в линии клеток CHO. Сначала эти антитела очищают с помощью колонки с протеином A MAB SELECT SURE (GE Healthcare, Пискатауэй, штат Нью-Джерси) (Brown, Bottomley *et al.* Biochem Soc Trans. 1998 Aug;26(3):S249). Колонку уравновешивают PBS, pH 7,2, и загружают ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывают ФСБ (4 объема колонки (ОК)) с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм в системе Akta Explorer (GE Healthcare), объединяют и нейтрализуют до pH 5,0 путем добавления 1 % 3 М ацетата натрия, pH 9,0. На этапе заключительной очистки антитела очищают посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (ЭХ), используя колонку Superdex 200 (GE Healthcare). Целостность образца оценивают путем измерения эндотоксина и электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии ДСН в восстановительных и невосстановительных условиях. Определяют конечные концентрации белка.

ПРИМЕР 3.2. ОЦЕНКА И СВЯЗЫВАНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И Т-КЛЕТОЧНЫЙ АНТИГЕН

[00410] Оценку связывания биспецифического антитела с Vγ9+γδ Т-клетками и клетками-мишенями, экспрессирующими раковый антиген, и результирующую цитотоксичность определяют *in vitro*.

[00411] Обогащенные γδТ-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, культивируемых с золедроновой кислотой, IL-2 и IL-15 в течение 12 дней, совместно культивируют с мечеными CFSE клетками, экспрессирующими Т-клеточный антиген (мишени) в соотношении E:T 1:1, 5:1 и 10:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24 часов. Биспецифическое антитело к TRGV9/NULL будет использоваться в качестве контроля. Значения цитотоксичности определяют путем вычитания базовых значений цитотоксичности, наблюдаемых в отсутствие биспецифических антител.

Кривые доза-ответ рассчитывают, чтобы определить, возникает ли биспецифическая опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, экспрессирующих раковый антиген дозозависимым образом при соотношениях E:T 1:1, 5:1 и 10:1.

[00412] Кроме того, селективную активацию Vγ9+ γδ Т-клеток оценивают путем совместного культивирования цельных свежих МКПК с клетками-мишенями, экспрессирующими раковый антиген, в присутствии различных концентраций биспецифического антитела к TRGV9 и раковому антигену в течение 72 часов при 37°C. В качестве положительного и отрицательного контроля совместно культивируемые клетки стимулировали биспецифическими антителами к CD3/раковому антигену и TRGV9/NULL в течение 72 часов при 37 °C. Определяют частоту $V\gamma9^+$, $V\gamma9^-$ γδ Т-клеток и не-γδ Т-клеток, положительных по CD69, поверхностной экспрессии CD25 и внутриклеточной экспрессии гранзима B.

ПРИМЕР 4 – МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И CD33

[00413] Примеры 4.1–4.4 основаны на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vδ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со структурой TRGV9, а другое плечо связывалось с опухолеассоциированным антигеном (CD33), экспрессируемым опухолевыми клетками. Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 7**.

[00414] Последующие примеры можно разделить на следующие категории: (1) Создание и определение характеристик биспецифических антител, способных связываться с плечом TRGV9, экспрессируемым на γδ Т-клетках, и CD33 на раковых клетках (примеры 4.1, 4.2 и 4.3); и (2) подтверждение обусловленного биспецифическим антителом уничтожения клеток-мишеней γδ Т-клетками, размноженными *in vitro* (пример 4.4).

[00415] Проводили стимуляцию и размножение γδ Т-клеток. Размножение Vγ9-Vδ2 Т-клеток проводили путем обработки МКПК в полной среде RPMI, содержащей rhIL-2 (1000 МЕ/мл), rhIL-15 (10 нг/мл) и золедроновую кислоту (5 мкМ), в течение 14 суток.

ПРИМЕР 4.1: ПОЛУЧЕНИЕ МКАТ К TRGV9

[00416] Мышиный IgG1 к человеческому Т-клеточному рецептору TRGV9, клон 7A5, был доступен на коммерческой основе. Приготовление образцов и анализ ЖХ-МС/МС проводились Lake Pharma (San Carlos, CA). Образец восстанавливали и алкилировали, разделяли на семь аликвот и протеолитически расщепляли ферментами трипсина/LysC, химотрипсина, LysC, пепсина и AspN, эластазы и протеиназы K. Полученные пептиды обессоливали с помощью микродозатора ZipTip C18 и разделяли на технологической линии с помощью хроматографии с обращённой фазой. Масс-спектрометрию выполняли на спектрометре Thermo Q-Exactive с использованием фрагментации высокой хроматической чёткости. Наборы данных МС анализировали с помощью программного обеспечения PEAKS путем сопоставления *de novo* тегов последовательностей с базой данных последовательностей антител IMGT. Гэпы в последовательности вносили, используя сборку последовательностей контигов *de novo* идентифицированных пептидов. Все CDR и гипермутации были подтверждены путем анализа спектров МС/МС.

[00417] Последовательности четырех моноклональных антител, полученных в соответствии с вышеизложенным, а также их последовательности CDR ранее показаны в таблицах 1-5.

ПРИМЕР 4.2: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/CD33

[00418] Последовательность вариабельной области 7A5 (анти-TRGV9) и C33B904 (антитело к CD33) (HCDR и LCDR в таблице 10, HC и LC в таблице 11) использовали для создания биспецифического антитела для тестирования в отношении перенаправляемого Т-клеточного уничтожения клеток острого миелоидного лейкоза (AML). Биспецифические антитела VG4 (анти-TRGV9 x CD33) и VG3 (анти-TRGV9 x Null) получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4. Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонировали в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4 человека, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР, и подтверждали секвенированием. Биспецифические антитела экспрессировали путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка (CHO). Последовательности биспецифических антител, экспрессируемых в клетках CHO, приведены в таблице 12 ниже.

Таблица 10: Последовательности CDR анти-CD33 мкАт.

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
C33B904	DYAMH	37	GIGWSGGSIVYADSVKG	38	DSPYGDFFDY	39
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
C33B904	KSSQTVFYSSNNKNYLA	40	WASTRKS	41	QHYYSTPYT	42

Таблица 11: Последовательности тяжелых и легких цепей анти-CD33 мкАт.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
C33B904	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIGWSGGSIVYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSPYGDFFDYWGQGTLVTVSS	43
	Аминокислотная последовательность легкой цепи	**SEQ ID NO:**
C33B904	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVFYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRKSGVPDRFSGSGSGTDFTLTVSSLQAEDVAVYYCQHYYSTPYTFGQGTKLEIK	44

Таблица 12: Последовательности антител, экспрессируемых в клетках CHO

mAb ID	**Аминокислотная последовательность плеча «выступ» и плеча «впадина»**	**SEQ ID NO:**
ANTI-TRGV9(плечо «впадина»)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE	17

	DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNRFTQKSLSLSLGK	
анти-CD33 (плечо «выступ»)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVFYSSN NKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRKSGVPDRFSGSGSGTDFTLTVSSLQAED VAVYYCQHYYSTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKST GGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVS GIGWSGGSIVYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSPY GDFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK	45
Анти-RSV (плечо «выступ»)	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QDYGFPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGECGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGSEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSDT RYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGDGSTDLDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	46

Таблица 13: Последовательности тяжелой и легкой цепей анти-TRGV9 и анти-CD33

Антитело	**Тяжелая цепь**	**Легкая цепь**
TRGV9Ab_1	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTD HYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYN QKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNR FTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:23)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYS SNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRES GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYY CQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO:24)
C33B904	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDD YAMHWVRQAPGKGLEWVSGIGWSGGSIVY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT ALYYCAKDSPYGDFFDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVFYS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRKS GVPDRFSGSGSGTDFTLTVSSLQAEDVAVYY CQHYYSTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:48)

	VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:47)	

[00419] Антитела сначала очищали с помощью колонки с протеином A Mab Select SuRe (GE Healthcare). Колонку уравновешивали ФСБ, pH 7,2, и загружали ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывали 4 объемами колонки ФСБ с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм, объединяли и нейтрализовали до pH 5,0 путем добавления 1 % 3 М ацетата натрия, pH 9,0. Биспецифические мкАт дополнительно очищали на препаративной колонке для эксклюзионной хроматографии (ЭХ) Superdex 200 10/300 GL (GE Healthcare), уравновешенной буфером ФСБ. Целостность образца оценивали путем измерения эндотоксина и ДСН-ПААГ в восстановительных и невосстановительных условиях. Репрезентативный гель для VG68 показан на **Фиг. 8**. Конечные концентрации белка составили 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/анти-CD33 и 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/Null. Конечные уровни ЕЭ анти-TRGV9/анти-CD33 и анти-TRGV9/Null на основании этих данных составили < 3,0 ЕЭ/мг.

[00420] Оценивали связывающую активность антитела к CD33 на линиях клеток-мишенях. Связывание клона к CD33 C33B904 с панелью CD33+ линий клеток измеряли с помощью FACS. EC50 и EC90 рассчитывали для MOLM-13 (**Фиг. 9**), Kasumi-1 (**Фиг. 10**) и OCI-AML-3 (**Фиг. 11**).

ПРИМЕР 4.3: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК Vδ2+ (γδ) Т-КЛЕТОК И ПАН-Т-КЛЕТОК

[00421] Золедроновую кислоту использовали для селективного размножения $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток из цельных МКПК. МКПК выделяли из цельных свежих МКПК, используя набор для выделения человеческих γδТ-клеток EasySep™ (Stem cell Technologies; Ванкувер, штат Калифорния) в соответствии с инструкциями производителя. Выделенные МКПК культивировали в среде RPMI-10 (RPMI с добавлением 10 % FBS, 1x пенициллин/стрептомицин) с рекомбинантным человеческим IL-2 (rhIL-2) до конечной концентрации 1000 МЕ/мл и рекомбинантным человеческим IL-15 (rhIL-15) до конечной концентрации 10 нг/мл и золедроновой кислотой до конечной концентрации 5 мкМ в течение 14 суток.

ПРИМЕР 4.4: ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА К TRGV9/CD33 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК KASUMI-3 И ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОК

[00422] На **Фиг 12-13** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD33 опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против экспрессирующих CD33 клеток Kasumi-3 *in vitro*. Обогащенные γδ Т-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 12 суток, совместно культивировали с меченными CFSE клетками Kasumi-3 (мишени) в соотношениях E:T 1:1 и 5:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24 часов. Кривые доза-эффект демонстрируют опосредованную биспецифическим к TRGV9/CD33 и к TRGV9/NULL γδ Т-клеточную цитотоксичность в отношении клеток Kasumi-3, экспрессирующих CD33, дозозависимым образом при соотношении E:T 1:1 (**Фиг. 12**) и 5:1 (**Фиг.13**). Из представленных значений цитотоксичности было вычтено значение исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00423] На **Фиг. 14** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD33 опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток (от цельных МКПК) против экспрессирующих CD33 клеток MOLM-13 *in vitro*. МКПК, полученные от здорового донора (эффекторы), культивируемые с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 12 дней, совместно культивировали с мечеными CFSE клетками MOLM-13 (мишени) в соотношении E:T 1:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24 часов. Кривые доза-ответ на **Фиг. 14** показывают опосредованную биспецифическим антителом к TRGV9/CD33 и к TRGV9/NULL γδ Т-клеточную цитотоксичность против экспрессирующих CD33 клеток Kasumi-3 дозозависимым образом. Из представленных в данном документе значений цитотоксичности было вычтено значение исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

ПРИМЕР 5: ГУМАНИЗАЦИЯ АНТИ-TRGV9, КЛОН 7A5

[00424] Мышиный клон LP7A5 (7A5) к Vγ9 человека связывается с антигеном (Vγ9-Vδ2, слитый с Fc человека) с K_D 1,9 нМ. Гуманизацию мышиного 7A5 проводили в соответствии с подходом, описанным в Singh *et al.*, mAbs J, 2015. С позиции сохранения последовательности для адаптации каркаса выбрали зародышевую линию тяжелой цепи IGHV1-8*01. Для разработки бинарной библиотеки были выбраны три сайта соматической гипермутации в тяжелой цепи. Для уменьшения этой потенциальной подверженности в дизайн был включен также потенциальный сайт изомеризации Iso-Asp (мотив DG) в CDR-H2. Для адаптации каркаса легкой цепи в качестве ближайшей гомологичной человеческой зародышевой линии была выбрана IGKV4-1*01. Благодаря высокой гомологии последовательностей в дизайн библиотеки была включена только одна позиция (Asn22). Варианты клонировали и экспрессировали в *E. coli*. Скрининг супернатантов проводили методом одноточечного ИФА, а для определения дозозависимого эффекта использовали препарат периплазмы. В качестве родительского контроля использовали мышиный/человеческий химерный Fab 7A5. Клон 7A5_17 (7A5_var17) сохранял связывающую активность, аналогичную мышиному 7A5, и был преобразован в IgG для дополнительного профилирования. EC_{50} для первичного клеточного связывания для клона 7A5_17 и 7A5 составили 200 пМ и 159 пМ.

[00425] Полученные последовательности приведены в таблицах 14–17. Три последовательности VH CDR и три последовательности VL CDR гуманизированного клона 7A5_var17 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 14 (приведены две версии, в зависимости от типа CDR); а последовательности VH и VL гуманизированного клона 7A5_var17 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 16 (SEQ ID NO:65 и 66, соответственно). Три последовательности VH CDR и три последовательности VL CDR гуманизированного клона 7A5_var29 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 15 (приведены две версии, в зависимости от типа CDR); а последовательности VH и VL гуманизированного клона 7A5_var29 к человеческому TRGV9 приведены в таблице 17 (SEQ ID NO:67 и 68, соответственно).

Таблица 14: Последовательности CDR гуманизированного клона 7A5_var 17 к человеческому TRGV9.

mAb ID	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
7A5_var17 (CDR v.1)	GFTFTDHY	60	IYPGSGNT	61	ARNYGDYTIDF	62
7A5_var17 (CDR v.2)	DHYIN	1	QIYPGSGNTYYNQKFKG	76	NYGDYTIDF	3
mAb ID	**LCDR1**	**SEQ**	**LCDR2**	**SEQ**	**LCDR3**	**SEQ**

		ID NO:		ID NO:		ID NO:
7A5_var17 (CDR v.1)	QSVLYSSNNKNY	63	WAS	64	QQYYRYHT	6
7A5_var17 (CDR v.2)	KSSQSVLYSSNNKN YLA	77	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 15: Последовательности CDR гуманизированного клона 7A5_var 29 к человеческому TRGV9.

mAb ID	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
7A5_var29 (CDR v.1)	GFTFTDHY	60	IYPGSGNT	61	ARNYGDYTIDF	62
7A5_var29 (CDR v.2)	DHYIN	1	QIYPGSGNTYYNQKFKG	76	NYGDYTIDF	3
mAb ID	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
7A5_var29 (CDR v.1)	QSVLYSSNNKNY	63	WAS	64	QQYYRYHT	6
7A5_var29 (CDR v.2)	KSSQSVLYSSNNKN YLA	77	WASTRES	5	QQYYRYHT	6

Таблица 16: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей гуманизированного клона 7A5_var17 к человеческому TRGV9.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
7A5_var17	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFTFT DHYINWVRQA TGQGLEWMGQ IYPGSGNTYY NQKFKGRVTM TRDTSISTAY MELSSLRSED TAVYYCARNY GDYTIDFWGQ GTSVTVSS	65
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
7A5_var17	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYRY HTFGTGTKLE IK	66

Таблица 17: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей гуманизированного клона 7A5_var29 к человеческому TRGV9.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
7A5_var29	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFTFT DHYINWVRQA TGQGLEWMGQ IYPGSGNTYY NQKFKGRVTM TRNTSISTAY MELSSLRSED TAVYYCARNY GDYTIDFWGQ GTSVTVSS	67
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**

7A5_var29	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT ISCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYRY HTFGTGTKLE IK	68

ПРИМЕР 6 – МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И TRBC1

[00426] Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL) представляет собой агрессивные новообразования, характеризующиеся пролиферацией и накоплением в крови, костном мозге и лимфоидных органах предшественников Т-клеток, аномально подавляемых при дифференцировке. Современные схемы химиотерапии первой линии обеспечивают уровни общей выживаемости приблизительно 85–90 % у детей и около 50 % у взрослых (Pui *et al. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015;33(27):2938–2948; Litzow *et al. Blood.* 2015;126(7):833–841). T-ALL представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, классифицируемых на разные молекулярные подтипы на основании аберрантной экспрессии конкретных драйверных онкогенных транскрипционных факторов и глобальных транскриптомных сигнатур (Belver *et al. Nat. Rev. Cancer*. 2016;16(8):494–507; *Nat. Genet.* 2017;49(8):1211–1218). Т-клетки являются наиболее распространенными (~ 75 % лимфоцитов крови) и сильными иммунными клетками-киллерами. Роль эффекторных Т-клеток в противораковом иммунном ответе во многом подтверждается *in vitro* исследованиями и наблюдением, что высокая инфильтрация CD8+ Т-клеток при нескольких видах рака коррелирует с благоприятным клиническим прогнозом.

[00427] Vγ9Vδ2 Т-лимфоциты, основная подгруппа γ/δ Т-клеток у людей, распознают фосфоантигены, определенные опухолевые клетки и клетки, обработанные аминобисфосфонатами. Эта популяция клеток демонстрирует цитолитическую активность против различных опухолевых клеток. γ/δ TCR представляет собой гетеродимерный комплекс TCR, состоящий из ковалентно связанных цепей γ и δ, участвующих в распознавании антигена, и нековалентно связанных цепей мономорфных белков CD3δ, γ, ε и ζ. Vγ9 TCR представляет собой вариант γ-цепи TCR, экспрессируемый на подгруппе γ/δ Т-клеток.

[00428] Примеры 6.1–6.6 основаны на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vδ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со структурой TRGV9, а другое плечо связывалось с опухолеассоциированным антигеном (TRBC1), экспрессируемым опухолевыми клетками (например, Т-клеточными лимфомами). Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 15**.

[00429] Последующие примеры можно разделить на следующие категории: (1) Создание и определение характеристик биспецифических антител, способных связываться с плечом TRGV9 с экспрессией на γδ Т-клетках, и TRBC1 на αβ Т-клетках (примеры 6.1, 6.2, и 6.3); и (2) подтверждение связывания биспецифического антитела и обусловленного биспецифическим антителом уничтожения клеток-мишеней γδ Т-клетками, размноженными *in vitro* (пример 6.4 и 6.5).

[00430] Проводили стимуляцию и размножение γδ Т-клеток. Размножение Vγ9-Vδ2 Т-клеток проводили путем обработки МКПК в полной среде RPMI, содержащей rhIL-2 (1000 МЕ/мл), rhIL-15 (10 нг/мл) и золедроновую кислоту (5 мкМ), в течение 14 суток.

ПРИМЕР 6.1: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ АНТИ-TRGV9 МКАТ

[00431] Мышиный IgG1 к человеческому Т-клеточному рецептору TRGV9, клон 7A5, был доступен на коммерческой основе. Приготовление образцов и анализ ЖХ-МС/МС проводились Lake Pharma (San Carlos, CA). Образец восстанавливали и алкилировали, разделяли на семь аликвот и протеолитически расщепляли ферментами трипсина/LysC, химотрипсина, LysC, пепсина и AspN, эластазы и протеиназы K. Полученные пептиды обессоливали с помощью микродозатора ZipTip C18 и разделяли на технологической линии с помощью хроматографии с обращённой фазой. Масс-спектрометрию выполняли на спектрометре Thermo Q-Exactive с использованием фрагментации высокой хроматической чёткости. Наборы данных МС анализировали с помощью программного обеспечения PEAKS путем сопоставления *de novo* тегов последовательностей с базой данных последовательностей антител IMGT. Гэпы в последовательности вносили, используя сборку последовательностей контигов *de novo* идентифицированных пептидов. Все CDR и гипермутации были подтверждены путем анализа спектров МС/МС.

[00432] Три последовательности VH CDR и три последовательности VL CDR мышиного клона 7A5 (LP7A5_1) к человеческому TRGV9 ранее были приведены в таблице 1 (SEQ ID NO:1–6, соответственно); а последовательности VH и VL мышиного клона 7A5 (LP7A5_1) к человеческому TRGV9 ранее были приведены в таблице 5 (SEQ ID NO:7 и 8, соответственно).

ПРИМЕР 6.2: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ МКАТ К TRBC1

[00433] Клон JOVI-1 мышиного моноклонального IgG2a к Т-клеточному рецептору человека TRBC1 был получен из коммерческих источников. Последовательности JOVI-1 были получены с использованием процедуры, аналогичной описанной выше для клона 7A5 к TRGV9.

[00434] Три последовательности CDR VH и три CDR VL последовательности клона JOVI-1 к Т-клеточному рецептору человека TRBC1 показаны в таблице 18 (SEQ ID NO:49-54, соответственно); и последовательности VH и VL клона JOVI-1 к Т-клеточному рецептору человека TRBC1 показаны в таблице 19 (SEQ ID NO:55 и 56, соответственно).

Таблица 18: Последовательности CDR мкАт к TRBC1.

mAb ID	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
mJOVI-1	GYTFTGYV	49	INPYNDDI	50	ARGAGYNFDGAYRFFDF	51
mAb ID	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
mJOVI-1	QRLVHSNGNTY	52	RVS	53	SQSTHVPYT	54

Таблица 19: Последовательности тяжелых и легких цепей анти-TRBC1 мкАт.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
mJOVI-1	EVRLQQSGPDLIKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHWVKQRPGQGLEWIGFI NPYNDDIQSNERFRGKATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGAGYN FDGAYRFFDFWGQGTTLTVSS	55
mAb ID	**Аминокислотная последовательность легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
mJOVI-1	DVVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI	56

	YRVSNRFPGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYFCSQSTHVPYTFGGGT KLEIK	

ПРИМЕР 6.3: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/TRBC1

[00435] Последовательность вариабельной области клона 7A5 (антитело к TRGV9) и клона JOVI-1 (антитело к TRBC1) (HCDR и LCDR в таблице 18, HC и LC в таблице 19) использовали для создания биспецифического антитела для тестирования в отношении перенаправляемого Т-клеточного уничтожения клеток острого миелоидного лейкоза (AML). Биспецифические антитела VG4 (анти-TRGV9 x TRBC1) и VG3 (анти-TRGV9 x Null) получали в виде полноразмерных антител в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG4. Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонировали в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG4 человека, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР, и подтверждали секвенированием. Биспецифические антитела экспрессировали путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка (CHO). Последовательности биспецифических антител, экспрессируемых в клетках CHO, приведены в таблице 20 ниже. Последовательности отдельных тяжелых и легких цепей антител показаны в таблице 21 ниже

Таблица 20: Последовательности антител, экспрессируемых в клетках CHO

mAb ID	**Аминокислотная последовательность плеча «выступ» и плеча «впадина»**		
Анти-TRGV9_7 A5_1 (полу-мкАт)	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTF TDHYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYNQKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:** 78
	Легкая цепь	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLL YSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTL TISSVKAEDLAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	**SEQ ID NO:** 79
Анти-TRGV9_7 A5_var17	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTF TDHYINWVRQATGQGLEWMGQIYPGSGNTYYNQKFKGRVTMTRDTSIS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:** 80
	Легкая цепь	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVL YSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	**SEQ ID NO:** 81
Анти-TRGV9_7 A5_var29	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTF TDHYINWVRQATGQGLEWMGQIYPGSGNTYYNQKFKGRVTMTRNTSIS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ	**SEQ ID NO:** 82

		SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	
	Легкая цепь	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVL YSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	**SEQ ID NO:** 83
Анти-TRBC1 (полу-мкАт)	Тяжелая цепь B	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVRLQQSGPDLIKPGASVKMSCKASGYTF TGYVMHWVKQRPGQGLEWIGFINPYNDDIQSNERFRGKATLTSDKSSTT AYMELSSLTSEDSAVYYCARGAGYNFDGAYRFFDFWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:** 84
	Легкая цепь	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADVVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYRVSNRFPGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGIYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	**SEQ ID NO:** 85
Антитело к RSV (полу-мкАт)	Тяжелая цепь B	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLST SGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTITKDTSKNQV VLTMTNMDPVDTATYYCARLYGFTYGFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:** 86
	Легкая цепь	METHSQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSV DYNGISYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNPESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQIIEDPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	**SEQ ID NO:** 87
Последовательности scFv			
Анти-TRGV9_7A5_var17-scFv	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVL YSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKST GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTDHYINWVRQATGQGL EWMGQIYPGSGNTYYNQKFKGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVY YCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:** 70
Анти-TRGV9_7A5_var29-scFv	Тяжелая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVL YSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQQYYRYHTFGTGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKST GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTDHYINWVRQATGQGL EWMGQIYPGSGNTYYNQKFKGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVY	**SEQ ID NO:** 73

		YCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
Анти-TRBC1-scFv	Тяжелая цепь B	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADVVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLV HSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYRVSNRFPGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGIYFCSQSTHVPYTFGGGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGG SEVRLQQSGPDLIKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHWVKQRPGQGLEW IGFINPYNDDIQSNERFRGKATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR GAGYNFDGAYRFFDFWGQGTTLTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:** 57
Анти-Null-scFv	Тяжелая цепь B	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGCAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKGGGSGGSGGCPPCGGSGGEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYDGIYGE LDFWGCGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY VLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:** 88

Таблица 21: Последовательности тяжелой и легкой цепей анти-TRGV9 и анти-TRBC1

Антитело	**Тяжелая цепь**	**Легкая цепь**
TRGV9_7A5_1	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGFTFTD HYINWVKQRTGQGLEWIGQIYPGDGNTYYN QKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYFCAPNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:69)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLY SSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVY YCQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:24)
TRGV9_var17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFT DHYINWVRQATGQGLEWMGQIYPGSGNTY YNQKFKGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSED TAVYYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO:72)

	VMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:71)	
TRGV9_var29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFT DHYINWVRQATGQGLEWMGQIYPGSGNTY YNQKFKGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSED TAVYYCARNYGDYTIDFWGQGTSVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:74)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSVLYS SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYYRYHTFGTGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO:75)
TRBC1	EVRLQQSGPDLIKPGASVKMSCKASGYTFTG YVMHWVKQRPGQGLEWIGFINPYNDDIQSN ERFRGKATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSA VYYCARGAGYNFDGAYRFFDFWGQGTTLT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQ VSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLT WPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:58)	DVVMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQRLVHS NGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYRVSNRFPG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYFCS QSTHVPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:59)

[00436] Антитела сначала очищали с помощью колонки с протеином A Mab Select SuRe (GE Healthcare). Колонку уравновешивали ФСБ, pH 7,2, и загружали ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывали 4 объемами колонки ФСБ с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм, объединяли и нейтрализовали до pH 5,0 путем добавления 1 % 3 М ацетата натрия, pH 9,0. Биспецифические мкАт дополнительно очищали на препаративной колонке для эксклюзионной хроматографии (ЭХ) Superdex 200 10/300 GL (GE Healthcare), уравновешенной буфером ФСБ. Целостность образца оценивали путем измерения эндотоксина и ДСН-ПААГ в восстановительных и невосстановительных условиях. Конечные концентрации белка составили 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/анти-TRBC1 и 1,0 мг/мл для анти-TRGV9/Null. Конечные уровни ЕЭ анти-TRGV9/анти-TRBC1 и анти-TRGV9/Null на основании этих данных составили < 3,0 ЕЭ/мг.

ПРИМЕР 6.4: АКТИВНОСТЬ СВЯЗЫВАНИЯ АНТИТЕЛ К TRBC1 И К TRGV9 НА ЛИНИЯХ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ

[00437] Связывание антител с экспрессирующей TRBC1 линией клеток и γδ Т-клетками проводили методом проточной цитометрии. Вкратце, 50000 клеток-мишеней или γδ Т-клеток инкубировали при 4 °C в течение 45 минут с серийными разведениями различных антител. После промывки промывочным буфером (ФСБ + 2 % ФБС) проводили обнаружение антитела, связанного с клеточной поверхностью, посредством

инкубации клеток с меченым PE мышиным вторичным антителом к человеческому IgG1 (Southern Biotech, Birmingham, AL) в течение 30 минут при 4 °C. Клетки промывали промывочным буфером (ФСБ + 2 % ФБС) и измеряли флуоресценцию окрашенных клеток на проточном цитометре Novocyte. Клетки визуализировали при прямом и боковом рассеянии и исключали дублеты. Для определения фоновой флуоресценции и гейтинга на конкретной популяции не использовали контрольное вторичное антитело. Фоновое значение вычитали из основных образцов для получения значения специфического связывания.

[00438] Как показано на **Фиг. 16**, EC50 для связывания антител к TRBC1 (mIgG2a JOVI-1, TRB1B1) с экспрессирующими TRBC1 линиями клеток Jurkat составило от ~ 1 до 2 нМ. TRB1B1 не продемонстрировало какого-либо значительного связывания с линией клеток HPB-ALL, которая эндогенно экспрессирует TCR TRBC2.

[00439] Дополнительные эксперименты по поверхностному плазмонному резонансу (ППР) использовали для определения специфического связывания мкАт к TRBC1 с TCR TRBC1. Вкратце, эксперименты ППР проводили в буфере HBSP при 25 °C. Постановка эксперимента была следующей: Поверхность с козьим антимышиным Fc иммобилизовали на сенсорном чипе и исследовали связывание посредством захвата мышиного клона мкАт JOVI-1 к TRBC1 человека при различных плотностях. Рекомбинантный белок TRBC1-TCR (TRBC1W16) и белок TRBC2-TCR (TRBC2W16) использовали в качестве аналита для связывания в растворе в рамках одноцикловой кинетики. Исходные данные по связыванию обрабатывали путем двойного сравнения, например, пересечения на пустой поверхности чипа. Как показано на **Фиг. 17**, антитела к TRBC1 (mIgG2a JOVI-1, TRB1B1) специфически связывались с рекомбинантным Т-клеточным рецептором, содержащим константный домен TRBC1 (TRB1W16). TRB1B1 не продемонстрировал значительного связывания с рекомбинантным Т-клеточным рецептором с константным доменом TRBC2 (TRB2W16).

ПРИМЕР 6.5: ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА К TRGV9/TRBC1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК JURKAT И ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОК

[00440] На **Фиг. 18** показано фенотипирование Vγ9+ клеток (TRB1B50) от здорового донора, используемых для исследований цитотоксичности биспецифического антитела JOVI-1 x Vγ9. На **Фиг. 19** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/TRBC1 опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток (TRB150) в отношении экспрессирующих TRBC1 клеток Jurkat *in vitro*. Обогащенные γδ Т-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 12 суток, совместно культивировали с меченными CFSE клетками Jurkat (мишени) в отношениях Э:М от 0,5:1 до 10:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24–72 часов. Кривые доза-ответ демонстрируют опосредованную биспецифическим антителом к TRGV9/TRBC1 γδ Т-клеточную цитотоксичность (Fab JOVI-1 x scFv к Vγ9) в отношении клеток Jurkat, экспрессирующих TRBC1, дозозависимым образом по сравнению с клетками Jurkat, имеющими нокаут β цепи TCR. Из представленных значений цитотоксичности было вычтено значение исходной цитотоксичности, наблюдаемой в отсутствие биспецифического антитела. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано выше. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

[00441] Для дополнительного изучения способности биспецифического антитела Vγ9xTRBC1 опосредовать цитотоксичность γδ Т-клеток против клеток Jurkat с γδ Т-клетками от разных доноров, проводили обогащение γδ Т-клеток. В частности, Vγ9Vδ2 Т-клетки от 5 разных доноров (328337, 328676, 327587, 328630, 326287) размножали из общей популяции МКПК в течение 13 суток. Вкратце, МКПК культивировали в присутствии золедроновой кислоты (Sigma, SML0223) (350 нМ, сутки 0–13), rhIL-2

(Miltenyi, 130-097-748) (1000 Е/мл, сутки 0–2, 800 Е/мл, сутки 2–5, 100 Е/мл, сутки 5–13) и rhIL-15 (Miltenyi, 130-095-765) (10 нг/мл, сутки 0–13) в полной среде для роста (RPMI, 10 % ТИ ФБС, 1 % пенициллин/стрептомицин). На 13 сутки размножения клетки собирали и обогащали с помощью набора для выделения человеческих гамма/дельта Т-клеток EasySep™ (Stem Cell Technologies, 19255) в соответствии с инструкциями производителя. После процедуры обогащения клетки высевали в концентрации $1x10^6$/мл в полную среду для роста с добавлением 350 нМ золедроновой кислоты, 100 Е/мл IL-2 и 10 нг/мл IL-15 и оставляли в спокойном состоянии на ночь.

[00442] Для анализа уничтожения собирали покоящиеся γδ Т-клетки и определяли количество и жизнеспособность клеток. Клетки-мишени (клетки Jurkat, экспрессирующие TRBC1) метили 0,25 мкМ CFSE (Thermo, C34554) в течение 5 мин при комнатной температуре. Клетки промывали 3 раза и определяли количество и жизнеспособность клеток. Анализ уничтожения при соотношении Э:М 1:1 (10^5 эффекторных клеток: 10^5 клеток-мишеней) выдерживали в течение 16 часов в 96-луночном планшете в полной среде для роста в отсутствие золедроновой кислоты и цитокинов. Концентрацию биспецифических молекул к Vγ9xJovi корректировали путем предельного разведения с получением конечной концентрации 25 нМ и 50 нМ в конечном объеме 150 мкл/лунка. Через 16 часа клетки собирали и окрашивали коктейлем, содержащим антитела к: CD3 (Biolegend, 300424), Vγ9 (Biolegend, 331310), CD25 (Biolegend, 356142), CD69 (Biolegend, 310930), а также Near-IR (Thermo, L34975) и Fc-блок (BD, 546219). Клетки промывали 3 раза, фиксировали и анализировали методом проточной цитометрии. На **Фиг. 20** проиллюстрирована опосредованная биспецифическим антителом к TRGV9/TRBC1 цитотоксичность. Биспецифические антитела Vγ9xJovi в обеих протестированных концентрациях приводили к большему уничтожению во всех пяти популяциях донорских Vγ9Vδ2 Т-клеток по сравнению с добавлением биспецифического антитела к NULL/Jovi-1 или с отсутствием биспецифического антитела. Дополнительные биспецифические антитела к Vγ9xJovi также не были способны уничтожать клетки Jurkat в отсутствие донорских γδ Т-клеток.

ПРИМЕР 7 – ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И BCMA

[00443] Пример 7 основан на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vδ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со структурой TRGV9, а другое плечо связывалось со вторым антигеном (BCMA), экспрессируемым опухолевыми клетками (например, некоторыми лейкозами и лимфомами). Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 1**.

[00444] Последующие примеры можно разделить на следующие категории: (1) Получение и характеристика биспецифических антител, способных связываться с плечом TRGV9, экспрессированным на γδ Т-клетках и BCMA (примеры 7.1, 7.2, 7.3 и 7.4); и (2) подтверждение обусловленного биспецифическим антителом уничтожения клеток-мишеней γδ Т-клетками, размноженными *in vitro* (пример 7.5).

ПРИМЕР 7.1: СОЗДАНИЕ АНТИТЕЛА К VG9

[00445] ***Иммуноген.*** В качестве иммуногена использовали рекомбинантный человеческий TCR Vγ9 x Vδ2, слитый с человеческим Fc, последовательность которого приведена в таблице 22.

Таблица 22. Аминокислотная последовательность человеческого рекомбинантного гетеродимерного белка TCR Vγ9 x Vδ2, слитого с человеческим Fc

Наименование	ID белка	Последовательность	
Рекомбинантный человеческий [TCR Vg9 x Vd2]-hFc	Цепь Vg9	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAAGHLEQPQISSTKTLSKTARLEC VVSGITISATSVYWYRERPGEVIQFLVSISYDGTVRKESGIPSG KFEVDRIPETSTSTLTIHNVEKQDIATYYCALWEAQQELGKKI KVFGPGTKLIITDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLC LLEKFFPDVIKIHWEEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSW LTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPK DNEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:156**
	Цепь Vd2	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAAIELVPEHQTVPVSIGVPATLRC SMKGEAIGNYYINWYRKTQGNTMTFIYREKDIYGPGFKDNFQ GDIDIAKNLAVLKILAPSERDEGSYYCACDTLGMGGEYTDKLI FGKGTRVTVEPRSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDI RINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQ HDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY VLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY LTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	**SEQ ID NO:157**

[00446] ***Получение белка-иммуногена.*** Экспрессионные плазмиды, кодирующие иммуноген (см. таблицу 22), трансфицировали в клетки CHO в отношении ДНК 1:1. Общее количество ДНК по 750 мл шкале экспрессии составило 750 мкг. Конечный экспрессионный объем составил 1 л после двух подпиток и добавления энхансера. Используя прибор ÄKTAPRIME plus (GE Healthcare Life Sciences) через 7 суток супернатант (1 л) наносили со скоростью потока 5 мл/мин на MABSELECT SURE (GE Life Sciences) с объемом колонки (ОК) 10 мл, предварительно уравновешенной фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 6,8. Неспецифические белки, связывающиеся с материалом колонки, промывали ФСБ с добавлением 500 мМ NaCl, pH 6,8 (5 ОК). Fc-содержащий иммуноген элюировали поэтапно с помощью 40 мМ ацетата натрия, pH 5,0 (5 ОК), pH 4,5 (5 ОК), pH 4,0 (10 ОК), pH 3,5 (5 ОК) и pH 3,0 (5 ОК). Фракции объединяли и наносили (5 мл) со скоростью потока 0,2 мл/мин на колонку HiLoad 16/600 SUPERDEX (GE Healthcare), предварительно уравновешенную ФСБ (pH 6,8). Белок-мишень элюировали, объединяли и анализировали методом ДСН-ПААГ, аналитической ЭХ, и определяли массу исходного вещества с помощью масс-спектрометрии. Чистота по оценкам составила > 99 %.

[00447] Антитела создавали, используя технологию трансгенных мышей ALIVAMAB (Ablexis). Мышей ALIVAMAB иммунизировали рекомбинантным человеческим белком Vγ9/Vδ2 TCR. Лимфоциты экстрагировали из вторичных лимфоидных органов и сливали с линией клеток миеломы мышей FO для создания гибридомы или подвергали сортировке одиночных клеток методом FACS. Скрининг супернатантов гибридомы проводили методом электрохемилюминесценции MSD или FACS в отношении связывания с γδ Т-клетками. Для подтвержденных связывающих клетки молекул проводили изотипирование легкой цепи методом ИФА. После сортировки одиночных клеток проводили скрининг супернатантов методом электрохемилюминесценции MSD в отношении связывания с рекомбинантным человеческим

белком Vγ9/Vδ2. Выбирали и секвенировали несколько совпадений с необходимым профилем связывания, как представлено ниже.

[00448] Последовательности CDR некоторых антител к VG9 представлены в таблицах 23–26, а соответствующие области VH и VL представлены в таблицах 27–30, соответственно.

Таблица 23: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9B420-LH	GFTFSNYD	**98**	ISSSSSYI	**99**	ARDVGVTDYYYYGMDV	**100**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9B420-LH	QSVASSY	**101**	GAS	**102**	QQYGSSPPYT	**103**

Таблица 24: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	GDTFNNYA	**107**	IIPFFGTP	**108**	ARPGSGSPDYYYYDMDV	**109**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	QSLVHSDGNTY	**110**	KIS	**111**	MQATQFPLT	**112**

Таблица 25: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_C12	GGTFSSYA	**117**	NIPIFNTA	**118**	VREGTGYSYGLDY	**119**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_C12	QSLIHSDGNTY	**120**	KIS	**121**	MQAKQFPIT	**122**

Таблица 26: Последовательности CDR антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P19_C03	GGSISSGGSY	**127**	IYNSGST	**128**	ARDSNYEWFFDL	**129**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P19_C03	QSVSSY	**130**	DAS	**131**	QQRSNWPLT	**132**

Таблица 27: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**

VG9B420-LH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFTFSNYDMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYHCAR DVGVTTDYYYYGMDVWGQGTMVTVSS	**104**
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9B420-LH	EIVMTQSPGTLSLSPGDRATLSCRASQSVASSYLAWYQQKPGQSPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPYTFG QGTRLEIK	**105**

Таблица 28: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTFNNYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPFFGTPDYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSGLRSEDTAVYYCAR PGSGSPDYYYYDMDVWGQGTTVTVSS	**113**
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_D08	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRL LIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCMQATQFPL TFGGGTKVEIK	**114**

Таблица 29: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_C12	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGNIPIFNTANYAQKFQDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVR EGTGYSYGLDYWGQGTPVTVSS	**123**
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P18_C12	EIVMTQSPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLIHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLL IYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQAKQFPITF GQGTKVDIK	**124**

Таблица 30: Последовательности V-области тяжелой и легкой цепей антитела к TRGV9 (клон Vγ9).

mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P19_C03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGSYWSWIRQHPGKGLEWI GYIYNSGSTYYNPSLKSRVSMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DSNYEWFFDLWGPGTLVTVSS	**133**
mAb ID	**Аминокислотная последовательность V-области легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
VG9SB10SC1087_P19_C03	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGG TKVEIK	**134**

[00449] ***Клонирование вариабельной области.*** Для синтеза кДНК использовали как РНК, очищенную с помощью набора QIAGEN (RNEASY Plus Mini Kit), так и лизат В-клеток, используя набор для синтеза кДНК Smarter (Clontech, Mount View, CA). Для облегчения синтеза кДНК использовали oligodT для инициации обратной транскрипции всех матричных РНК с последующим «5'-кэпированием» олигонуклеотидом Smarter

IIA. Последующую амплификацию фрагментов VH и VL проводили, используя двухэтапную ПЦР-амплификацию с 5' праймерами, нацеленными на кэп SMARTER IIA, и 3' праймерами, нацеленными на консенсусные области в CH1. Вкратце, каждые 50 мкл ПЦР-реакции состоят из 20 мкМ смесей прямых и обратных праймеров, 25 мкл предварительной смеси ДНК-полимеразы PRIMESTAR MAX (Clontech), 2 мкл неочищенной кДНК и 21 мкл дважды дистиллированной H_2O. Программа циклинга начиналась с 94 °C в течение 3 мин, затем 35 циклов (94 °C в течение 30 с, 55 °C в течение 1 мин, 68 °C в течение 1 мин) и завершалась на 72 °C в течение 7 мин. Второй раунд ПЦР проводили с VL и VH праймерами 2-го раунда, содержащими комплементарные 15 п. о. удлинения, которые «перекрывают» соответствующие области в соответствующем материнском векторе Lonza (VH и VL). Второй раунд ПЦР проводили по следующей схеме: 94 °C в течение 3 мин; 35 циклов (94 °C в течение 30 с, 55 °C в течение 1 мин, 68 °C в течение 1 мин) и завершение на 72 °C в течение 7 мин. Набор для клонирования IN-FUSION® HD (Clonetech, U.S.A.) использовали для направленного клонирования гена VL в вектор Lonza huIgK или лямбда и гена VH в вектор Lonza huIgG1. Для облегчения клонирования с помощью IN-FUSION® HD продукты ПЦР обрабатывали усилителем клонирования перед клонированием с помощью IN-FUSION HD. Клонирование и трансформацию проводили в соответствии с протоколом производителя (Clonetech, U.S.A.). ДНК Mini-prep подвергали секвенированию по Сэнгеру для подтверждения получения полных фрагментов V-генов.

ПРИМЕР 7.2: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ АНТИ-TRGV9 МКАТ

[00450] Мышиный IgG1 к человеческому Т-клеточному рецептору TRGV9, клон B3, был доступен на коммерческой основе. Приготовление образцов и анализ ЖХ-МС/МС проводились RAPID NOVOR (ON, Canada). Готовили двадцать одно расщепление в растворе и в геле, используя шесть разных ферментов (пепсин, трипсин, химотрипсин, Asp N, Lys C, Glu C). Расщепления для образца в растворе обрабатывали посредством дисульфидного восстановления, алкилирования и после этого — ферментативного расщепления. Каждое расщепление содержит пептиды из всех цепей иммуноглобулина. Расщепления в геле готовили для цепей иммуноглобулина после разделения в геле. Образец обрабатывали посредством дисульфидного восстановления, разделения в геле, дегликозилирования, дисульфидного восстановления второй раз, алкилирования и последующего расщепления. Расщепления анализировали методом ЖХ-МС/МС, используя масс-спектрометры THERMO-FISHER Q EXACTIVE™, ORBITRAP FUSION™. характеристики пептидов получали по данным ЖХ-МС/МС, используя секвенирование *de novo* пептидов, а затем собирали в последовательности антител.

[00451] Три последовательности CDR VH и три последовательности CDR VL клона B3 Vγ9 к человеческому Т-клеточному рецептору приведены в таблице 31 (SEQ ID NO:89–94, соответственно); и последовательности VH и VL клона B3 Vγ9 к человеческому Т-клеточному рецептору приведены в таблице 32 (SEQ ID NO:95 и 96, соответственно).

Таблица 31: Последовательности CDR клона B3 мышиного Vγ9 к человеческому TCR

Антитело	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	GFTFSSNY	**89**	IHGGTGGI	**90**	ARRGYGAWFAY	**91**
Антитело	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	ENIHNY	**92**	NAK	**93**	QHFWSYPLT	**94**

Таблица 32 Последовательности тяжелой и легкой цепей клона B3 мышиного Vγ9 к человеческому TCR.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи** (от VG9B2)	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	QGQMQQSGAELVKPGASVKLSCKTSGFTFSSNYISWLKQKPGQSLEWI AWIHGGTGGIGYNQKFTGKAQLTVDTSSTTAYMQFSSLTTEDSAIYYC ARRGYGAWFAYWGQGTLVTVSA	**95**
	Аминокислотная последовательность легкой цепи (от VG9B2)	**SEQ ID NO:**
Vg9_B3_RN	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIHNYLAWYQQKQGKSPQLLV YNAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGNYYCQHFWSYPL TFGAGTKLELK	**96**

[00452] Два антитела (VG9B2) экспрессировали в клетках CHO-Expi. Очищенное химерное человеческое IgG1 мкАт (с молчащим Fc) демонстрировало связывание с человеческими γδ Т-клетками, проявляя специфичность к TCR Vγ9, как показано на **Фиг. 21** (левая панель).

ПРИМЕР 7.3: ПОЛУЧЕНИЕ И *DE NOVO* СЕКВЕНИРОВАНИЕ МКАТ К BCMA

[00453] Был получен и секвенирован клон к BCMA.

Таблица 33: Последовательности CDR мкАт к BCMA.

mAb ID	**HCDR1**	**SEQ ID NO:**	**HCDR2**	**SEQ ID NO:**	**HCDR3**	**SEQ ID NO:**
BCMB519	GFTFSSYA	**137**	ISGSGGST	**138**	AKDEGYSSGHYYGMDV	**139**
mAb ID	**LCDR1**	**SEQ ID NO:**	**LCDR2**	**SEQ ID NO:**	**LCDR3**	**SEQ ID NO:**
BCMB519	QSISSSF	**140**	GAS	**141**	QHYGSSPMYT	**142**

Таблица 34: Последовательности тяжелых и легких цепей мкАт к BCMA.

mAb ID	**Аминокислотная последовательность тяжелой цепи**	**SEQ ID NO:**
BCMB519	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEG YSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSS	**143**
mAb ID	**Аминокислотная последовательность легкой цепи**	**SEQ ID NO:**
BCMB519	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKL EIK	**144**

ПРИМЕР 7.4: ПОЛУЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/BCMA

[00454] Последовательность вариабельной области антител к TRGV9 и BCMA использовали для создания биспецифического человеческого антитела IgG1 для исследования в отношении перенаправляемого Т-клеточного уничтожения клеток H929, которые экспрессируют BCMA. Сводные данные по клонам Vγ9 и BCMA приведены в таблице 35.

Таблица 35. Сводные данные по клонам Vγ9 и BCMA

		B №
i.	Полу-Ат VG9B420-LH-scFv	BCV9B101
ii.	Полу-Ат VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab	BCV9B100
iii.	Полу-Ат VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab	BCV9B101
iv.	BCMA (BCMB519)	например, BCV9B101
v.	Полу-Ат VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab	BCV9B103

[00455] Биспецифические антитела получали в виде антител Fab (Vg9) x scFv (BCMA) и scFv (Vg9) x Fab (BCMA) в формате выступ-во-впадину в виде человеческого IgG1 с молчащим Fc. Нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельные области, субклонировали в специальные экспрессионные векторы млекопитающих, содержащие константную область экспрессионных кассет IgG1 человека, используя стандартные методики клонирования на основе рестрикционных ферментов и ПЦР, и подтверждали секвенированием. Биспецифические антитела экспрессировали путем временной трансфекции в линии клеток яичника китайского хомяка.

[00456] Последовательности биспецифических антител, экспрессируемых в клетках CHO, приведены в таблице 36 ниже.

Таблица 36: Последовательности антител, экспрессируемых в клетках CHO

mAb ID	**Аминокислотная последовательность плеча «выступ» и плеча «впадина»**		**SEQ ID NO:**
BCMA-Fab (BCMB519-Fab) (полу-мкАт)	Тяжелая цепь B BCV9B71	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	148
	Легкая цепь BCV9B71	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	149
VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab (полу-мкАт)	Тяжелая цепь A BCV9B100	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GDTFNNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFFGTPDYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSGLRSEDTAVYYCARPGSGSPDYYYYDMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK	150
	Легкая цепь A	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQ SLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAG TDFTLKINRVEAEDVGVYYCMQATQFPLTFGGGTKVEIKRTVAAP	151

	BCV9B100	SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	
VG9SB10S C1087_P18_ C12-Fab (полу-мкАт)	Тяжелая цепь A BCV9B101	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGNIPIFNTANYAQKFQDRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVREGTGYSYGLDYWGQGT PVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNRFTQKSLSLSPGK	152
	Легкая цепь A BCV9B101	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVMTQSPLSSPVTLGQPASISCRSSQ SLIHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGT DFTLKISRVEAEDVGIYYCMQAKQFPITFGQGTKVDIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	153
VG9SB10S C1087_P19_ C03-Fab (полу-мкАт)	Тяжелая цепь A BCV9B103	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS GGSISSGGSYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYNSGSTYYNPSLKSRVSM SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSNYEWFFDLWGPGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNRFTQKSLSLSPGK	154
	Легкая цепь A BCV9B103	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	155
Последовательности scFv			
Vg9-B3-LH-scFv (полу-мкАт)	Тяжелая цепь A BCV9B106	MAWVWTLLFLMAAAQSIQADIQMTQSPASLSASVGETVTITCRAS ENIHNYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTQ YSLKINSLQPEDFGNYYCQHFWSYPLTFGAGTKLELKGGSEGKSSG SGSESKSTGGSQGQMQQSGAELVKPGASVKLSCKTSGFTFSSNYIS WLKQKPGQSLEWIAWIHGGTGGIGYNQKFTGKAQLTVDTSSTTAY MQFSSLTTEDSAIYYCARRGYGAWFAYWGQGTLVTVSAEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	97
VG9B420-LH-scFv (полу-мкАт)	Тяжелая цепь A BCV9B71	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVMTQSPGTLSLSPGDRATLSCRAS QSVASSYLAWYQQKPGQSPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPYTFGQGTRLEIKGGSEGKSSGS GSESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCSASGFTFSNYDMN WVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYHCARDVGVTTDYYYYGMDVWGQGTMVTVS SEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV	106

		YPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	
BCMA-scFv (BCMB519-scFv) (полу-мкАт)	Тяжелая цепь B BCV9B101	MAWVWTLLFLMAAAQSIQAEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQ SISSSFLTWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGGGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSG SESKSTGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVSSEP KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV SVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPP SREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	145

Таблица 37: Последовательности тяжелой и легкой цепей анти-TRGV9 и анти-BCMA

Антитело	**Тяжелая цепь**	**Легкая цепь**
VG9SB10SC1087_P18_D08	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTFNN YAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFFGTPDYAQ KFQGRVTITADKSTSTAYMELSGLRSEDTAV YYCARPGSGSPDYYYYDMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:115)	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSD GNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPD RFSGSGAGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCMQA TQFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:116)
VG9SB10SC1087_P18_C12	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGGNIPIFNTANYAQ KFQDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCVREGTGYSYGLDYWGQGTPVTVSSASTK GPSVTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY VYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:125)	EIVMTQSPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLIHSDG NTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKISNRFSGVPDR FSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQAK QFPITFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:126)
VG9SB10SC1087_P19_C03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSG GSYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYNSGSTYYNP SLKSRVSMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDSNYEWFFDLWGPGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLT FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:136)

Антитело	Тяжелая цепь	Легкая цепь
	TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN RFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:135)	
BCMA (BCMB519)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKDEGYSSGHYYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:146)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFL TWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGG GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPMY TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:147)

[00457] Антитела сначала очищали с помощью колонки с протеином А MABSELECT SURE (GE Healthcare). Колонку уравновешивали ФСБ, pH 7,2 и загружали ферментационным супернатантом при скорости потока в 2 мл/мин. После загрузки колонку промывали 4 объемами колонки ФСБ с последующим элюированием в 30 мМ ацетата натрия, pH 3,5. Фракции, содержащие белковые пики, отслеживаемые по поглощению на 280 нм, объединяли и нейтрализовали до pH 5,0 путем добавления 1 % 3 М ацетата натрия, pH 9,0. Биспецифические мкАт дополнительно очищали на препаративной колонке для эксклюзионной хроматографии (ЭХ) SUPERDEX 200 10/300 GL (GE Healthcare), уравновешенной буфером ФСБ. Целостность образца оценивали путем измерения эндотоксина (< 3,0 ЭЕ/мг), ДСН-ПААГ в восстановительных и невосстановительных условиях, ЭХ и оценивали массу исходного вещества с помощью МС.

ПРИМЕР 7.5: ОЦЕНКА СВЯЗЫВАНИЯ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА К TRGV9/BCMA С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОК H929 И ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ γδ Т-КЛЕТОК

[00458] На каждой из **Фиг. 21–25** показано, что биспецифические антитела к TRGV9/BCMA связывают γδ Т-клетки (левая панель) и опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток против экспрессирующих BCMA клеток H929 *in vitro* (правая панель). Для анализа связывания использовали обогащенные γδ Т-клетки и инкубировали образцы в течение 1 часа при 37 °C перед измерениями. Для анализа уничтожения размноженные γδ Т-клетки (эффекторы) культивировали совместно с H929 в отношении Э:М 5:1 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 72 часов при 37 °C. Биспецифические конструкции тестировали по 11-точечной титрационной кривой с серией 3-кратных разведений, начиная с концентрации антитела 50 нМ. В качестве эффекторных клеток использовали человеческие пан-Т-клетки, как это было сделано ранее (см. выше). В качестве клеток-мишеней использовали линию опухолевых клеток H929-WT. Кривые доза – ответ показывают дозозависимую опосредованную биспецифическим антителом к TRGV9/BCMA γδ Т-клеточную цитотоксичность против

экспрессирующих BCMA клеток H929. Значения EC_{50} рассчитывали, как описано в разделе методов. Представленные репрезентативные данные получены в одном эксперименте.

ПРИМЕР 8 – МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ TRGV9 И CD123

[00459] Примеры 8.1–8.10 основаны на предположении, что γδ Т-клетки, которые в основном экспрессируют гетеродимеры цепей TRGV9 и Vδ2, демонстрируют сильные противоопухолевые функции. Эти клетки экспрессируют TCR-TRGV9, а большинство этих клеток, если не все они, демонстрируют эффективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток-мишеней. Эту способность затем используют с биспецифическими антителами, сконструированными так, чтобы одно плечо связывалось со структурой TRGV9, а другое плечо связывалось с опухолеассоциированным антигеном, экспрессируемым опухолевыми клетками. Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухолевых клеток. Этот механизм действия описан на схеме, изображенной на **Фиг. 1**.

ПРИМЕР 8.1: МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ

[00460] ***Клеточные линии и реагенты.*** Линии клеток (Kasumi-3; линия клеток острого миелобластного лейкоза и 22Rv1; линии эпителиальных клеток предстательной железы), используемые в этом исследовании, были приобретены у ATCC. Клетки Kasumi-3 и 22Rv1 культивировали в средах RPMI-1640+20% FBS+1x Pen/Strep и RPMI-140+10%FBS+1x Pen/Strep, соответственно. От пяти до десяти флаконов с клетками из исходных пассажей замораживали в качестве стоковых растворов, из которых клетки с менее чем 20 пассажами использовали во всех экспериментах для обеих линий клеток. Все среды для культивирования клеток и добавки были приобретены у Gibco (Thermo Fisher Scientific Inc, Уолтем, штат Массачусетс). Реагенты CFSE (сукцинимидиловый сложный эфир карбоксифлуоресцеина) и 7-AAD (7-аминоактиномицин D) были получены от ThermoFisher Scientific и BioLegend, соответственно.

[00461] ***Выделение МКПК.*** Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяли из крови здорового донора, как описано в другом месте. Вкратце, цельную кровь разводили в простой среде RPMI-1640 в соотношении 1:1 и осторожно наслаивали на градиент Lymphoprep™ (STEMCELL Technologies, Ванкувер, Канада) в пробирку Falcon объемом 50 мл (Corning, Нью-Йорк, США). Центрифугировали пробирку при 450xg в течение 30 мин при комнатной температуре с ускорением и замедлением до 0. После центрифугирования клетки собирали с поверхности и проводили лизис эритроцитов с использованием буфера для лизиса RBC (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури) в течение 5 мин при комнатной температуре. Супернатант, содержащий лизированные эритроциты, удаляли, а клеточный осадок дважды промывали простой средой RPMI-1640. После отмывки клетки ресуспендировали в культуральной среде (RPMI-1640+10%FBS+1x Pen/Strep), подсчитывали и использовали для последующего применения или замораживали в среде для замораживания (90%FBS+10%ДМСО) при плотности $25x10^6$ клеток/мл и хранят в жидком азоте до дальнейшего использования.

[00462] Выделение и размножение *$V\gamma9^+$ ($\gamma\delta$)* Т-клеток из цельных МКПК. Селективное размножение $V\gamma9^+$ (γδ) Т-клеток из цельных МКПК было достигнуто с использованием золедроновой кислоты. МКПК выделяли из крови здорового человека или пациента со злокачественным новообразованием, как описано в предыдущем разделе. Для селективного размножения $V\gamma9^+$ γδ Т-клеток выделенные МКПК культивировали в культуральной среде (RPMI-1640, содержащей 10% FBS, 1x Pen/Strep), дополненной рекомбинантным человеческим IL-2 (rhIL-2) (в конечной концентрации 1000, 400 и 100 МЕ/мл на 0, 2 дни и остальные 14 дней периода культивирования соответственно), рекомбинантным человеческим IL-15 (rhIL-15) в конечной

концентрации 10 нг/мл (во все дни периода культивирования) и золедроновой кислотой в конечной концентрации 5 мкМ (в 0 день) в течение 14 дней. Культуральную среду, содержащую IL-2 и IL-15, пополняли один раз в 2–3 дня и культуры переносили в новые флаконы по мере необходимости роста клеток. γδ Т-клетки отрицательно обогащали из МПКП на 14 день, стимулируемых Zol+IL-2+IL-15 (или из МКПК на 0 день), используя набор для выделения человеческих γδ Т-клеток EasySep™, в соответствии с инструкциями производителя. Обогащенные γδ Т-клетки проверяли на их чистоту путем окрашивания клеток до и после обогащения антителами к TCRγδ, TCRVγ9 и αβ Т-клеткам.

[00463] ***Проточная цитометрия.*** Все исследования методом проточной цитометрии проводились на проточном цитометре Novocyte (ACEA biosciences, Сингапур), а данные анализировались с помощью программного обеспечения для анализа FlowJo (Treestar Inc, Ашленд, штат Орегон). Все антитела, используемые в этом исследовании, были приобретены у коммерческих поставщиков (BioLegend), если не указано иное. Для поверхностного окрашивания 0,1–0,2 миллиона клеток первоначально блокировали Fc с помощью TruStain FcX™ человека (Biolegend, Сан-Диего, Калифорния) в культуральной среде (RPMI-1640+10%FBS+1xPen/Str) в течение 20 минут при 4 °C. Дважды промывали промывочным буфером (PBS+2%FBS) и окрашивали фиксирующим фиолетовым красителем LIVE/DEAD™ (Thermo Fischer Scientific Inc, Уолтем, штат Калифорния) в PBS в течение 20 минут при комнатной температуре. В альтернативном варианте осуществления клетки инкубировали в PBS, содержащем человеческий TruStain FcX™, и фиксирующий фиолетовый краситель LIVE/DEAD™ при 4 °C в течение 30 минут. Для поверхностного окрашивания клетки окрашивали антителами, специфичными к антигенам клеточной поверхности, в течение 30 минут при 4°C. По истечении периода инкубации клетки дважды промывали промывочным буфером и сразу собирали на проточном цитометре Novocyte. В качестве альтернативы клетки фиксировали с помощью BD Cytofix (BD Biosciences) в течение 30 минут при 4 °C, дважды промывали промывочным буфером, ресуспендировали в промывочном буфере (PBS+2%FBS) и собирали на проточном цитометре в течение 48 часов после фиксации. Для внутриклеточного окрашивания клетки, окрашенные на поверхности, фиксировали и пермеабилизировали, ресуспендируя их в 100 мкл BD Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences) и инкубируя клеточную суспензию при 4 °C в течение 15–30 мин в темноте. После двух промывок 200 мкл 1x буфера для фиксации/пермеабилизации клетки исследовали, инкубируя их в 100 мкл буфера Perm/Wash, содержащего антитела к внутриклеточным эффекторным молекулам (гранзима B и перфорина) при 4 °C в течение 30 минут в темноте. После периода инкубации клетки дважды промывали и ресуспендировали в промывочном буфере (PBS+2%FBS) и собирали на проточном цитометре.

[00464] ***Истощение субпопуляций иммунных клеток из цельных МКПК.*** Истощение специфических субпопуляций клеток осуществляли с помощью FACS-сортировки. Для сортировки клеток на основе проточной цитометрии пан-Т-клетки обогащали с использованием набора для выделения Т-клеток человека EasySep™ (Stemcell Technologies) в соответствии с инструкциями производителя. Обогащенные клетки дважды промывали промывочным буфером (PBS+2%FBS) и окрашивали антителом к Vγ9 человека в течение 30 минут при 4°C. Окрашенные клетки сортировали с помощью FACS как $V\gamma9^-$ пан-Т-клетки на FACS ARIA (BD biosciences, Сан-Хосе, штат Калифорния). Чистоту отсортированных $V\gamma9^-$ Т-клеток оценивали с помощью проточной цитометрии.

[00465] **Анализ связывания биспецифических антител.** Связывание биспецифических антител к TRGV9 x CD123 (VG1) и к TRGV9 x Null (VG3) с экспрессирующей CD123 линией клеток (Kasumi-3) и γδ Т-клетками осуществляли методом проточной цитометрии. Вкратце, 50000 клеток-мишеней (Kasumi-3) или

γδ Т-клеток первоначально инкубировали в PBS, содержащем Fc Block TruStain FcX™ человека и фиксирующий фиолетовый краситель LIVE/DEAD™, при 4 °C в течение 30 минут. После промывки клетки инкубировали в промывочном буфере (PBS + 2% FBS), содержащем серийно разбавленные биспецифические антитела или соответствующие контрольные антитела с нулевым плечом, при 4 °C в течение 45 минут. После промывки промывочным буфером (PBS+2%FBS) биспецифическое антитело, связанное с клеточной поверхностью, определяли путем инкубации клеток с меченым PE вторичным антителом мыши к IgG4 человека (SouthernBiotech, Бирмингем, штат Алабама) в течение 30 минут при 4 °C. После периода инкубации клетки промывали промывочным буфером (PBS+2%FBS) и измеряли флуоресценцию окрашенных клеток на проточном цитометре Novocyte. Клетки визуализировали при прямом и боковом рассеянии и исключали дублеты. Для определения фоновой флуоресценции и гейтинга на конкретной популяции не использовали контрольное вторичное антитело. Фоновое значение вычитали из основных образцов для получения значения специфического связывания.

[00466] ***Анализ образования межклеточных конъюгатов на основе проточной цитометрии.*** Анализ образования межклеточных конъюгатов проводили, как описано в литературе. Вкратце, γδ Т-клетки обогащали из свежих МКПК, как описано в предыдущих разделах. Обогащенные эффекторные клетки (γδ Т-клетки) и клетки-мишени (Kasumi-3) метили 0,3 мкМ красителей CellTracker™ Green CMFDA (Life Technologies, Карлсбад, штат Калифорния) и 1,5 мкМ CellTracker™ Orange CMRA (Life Technologies, Карлсбад, штат Калифорния), соответственно. Меченые клетки ресуспендировали в культуральной среде в концентрации $1{,}0\times10^6$ клеток/мл. Сто микролитров эффекторных клеток и клеток-мишеней каждого из них совместно культивировали в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических клеток в концентрации 1 мкг/мл в 96-луночном планшете для культивирования клеток с U-образным дном. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO_2 в течение одного часа в увлажненном инкубаторе. После периода инкубации клетки центрифугировали, один раз промывали промывочным буфером и собирали на проточном цитометре Novocyte. Для фиксации межклеточных конъюгатов после промывок клетки фиксировали путем инкубации с BD Cytofix (BD Biosciences) в течение 15 минут при 4 °C. Клетки промывали и получали на проточном цитометре Novocyte. Для анализа образования межклеточных конъюгатов были включены дублеты при анализе данных с помощью программного обеспечения для анализа FlowJo (Treestar Inc, Ашленд, штат Орегон).

[00467] ***Анализ цитотоксичности in vitro.*** Эффективность биспецифического антитела VG1 (анти-TRGV9 x CD123) и VG3 (анти-TRGV9 x Null) в опосредовании лизиса опухолевых клеток оценивали с помощью анализа цитотоксичности на основе проточной цитометрии. Вкратце, клетки-мишени метили CFSE путем инкубации клеток в 0,5 мкМ CFSE (Thermo Fischer Scientific Inc., Уолтем, штат Калифорния) при комнатной температуре в течение 8 минут. После периода окрашивания мечение останавливали, добавляя 1 мл FBS (Gibco) и 8 мл культуральной среды (RPMI + 10% FBS, 1x Pen/Str). После двукратной промывки культуральной средой клетки подсчитывали и ресуспендировали в полной среде. Обогащенные γδ Т-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, которые культивировали с золедроновой кислотой + IL-2 + IL-15 в течение 12 суток, совместно культивировали с меченными CFSE клетками Kasumi-3 (мишени) в отношениях E:T в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24 часов. В конце периода инкубации 7-AAD (BioLegend) добавляли к совместной культуре эффектор-мишень и получали клетки на проточном цитометре Novocyte. Чтобы идентифицировать гибель клеток-мишеней, CFSE-положительные клетки первоначально подвергали гейтированию для идентификации клеток-мишеней. В клетках-мишенях, положительных по CFSE, мертвые клетки были идентифицированы как 7-

AAD^+ FSC^{low} клетки. Гейты были установлены на основе неокрашенных CFSE клеток и неокрашенных 7-AAD клеток. Для расчета специфического уничтожения, опосредованного биспецифическими антителами, показатель лизиса клеток в контрольной лунке без биспецифического антитела вычитали из общего значения гибели клеток в лунках, содержащих указанные биспецифические антитела. Спонтанную цитотоксичность клеток-мишеней оценивали путем их культивирования без эффекторных клеток или биспецифических антител. EC_{50} рассчитывали с использованием 4-параметрической кривой доза-реакция с концентрацией по оси x (логарифмическая шкала) и специфическим лизисом по оси y (линейная шкала) с использованием GraphPad Prism версии 8 (Ла-Хойя, штат Калифорния, США).

[00468] ***Анализ цельных МКПК.*** Анализ цельных МКПК проводили для оценки эффективности биспецифического антитела в опосредовании активации, пролиферации, дифференцировки и эффекторного профиля γδ Т-клеток. Вкратце, к меченным CFSE цельным МКПК ($0{,}1x10^6$ клеток в 200 мкл культуральной среды) добавляли клетки Kasumi-3 (в соотношении 1:1 $V\gamma9^+$ (γδ) Т-клетки и клетки Kasumi-3) и культивировали в отсутствие или присутствии указанных биспецифических антител в концентрации 3 нг/мл, как описано выше. Активацию и пролиферацию $V\gamma9^+$ (γδ) Т-клеток среди цельных МКПК оценивали путем измерения поверхностной экспрессии разведения CD69, CD25 и CFSE, соответственно. Для оценки опосредованной биспецифическими антителами $V\gamma9^+$ γδ Т-клеточной цитотоксичности к цельным МКПК добавляли клетки Kasumi-3, меченные CFSE, как упоминалось ранее. Элиминацию клеток Kasumi-3 (% $7\text{-}AAD^+$ клеток среди $CFSE^+$ клеток Kasumi-3) в качестве показателя цитотоксичности измеряли на 5 день культивирования. Опосредованную биспецифическим антителом специфическую $V\gamma9^+$ γδ Т-клеточную цитотоксичность рассчитывали путем вычитания базовой цитотоксичности, как описано в разделах выше.

[00469] ***Анализ цитокинов и эффекторных молекул.*** Цитокины и эффекторные молекулы оценивали как внутриклеточно, так и в супернатантах клеточных культур. Для оценки внутриклеточных цитокинов и эффекторных молекул с помощью проточной цитометрии клетки сначала окрашивали поверхность указанными моноклональными антителами и дважды промывали промывочным буфером. Окрашенные клетки фиксировали и пермеабилизировали с помощью набора BD Fix/Perm (BD biosciences) в соответствии с инструкциями производителя. Пермеабилизированные клетки зондировали моноклональными антителами к внутриклеточным цитокинам (TNFα, IFNγ) или эффекторным молекулам (гранзим B, перфорин) в течение 30 минут при 4 °C. Клетки дважды промывали и собирали на проточном цитометре Novocyte. Контроли FMO (Fluorescence Minus One) использовали для установления гейтирования цитокинов. Для оценки цитокинов в супернатанте клеточной культуры супернатанты клеточной культуры собирали в указанные моменты времени и подвергали количественному определению с использованием индивидуально адаптированного набора Human Magnetic Luminex Assay 15-Plex Kit (R&D Systems, Миннеаполис, США) в соответствии с инструкциями производителя. Количественную оценку цитокинов проводили в мультиплексной системе для детекции MagPix с программным обеспечением xPONENT.

[00470] ***Модель ксенотрансплантата опухоли.*** Это исследование *in vivo* проводилось в соответствии с процедурой, описанной Daniela Wesch, с небольшими изменениями. Все эксперименты на животных проводились в строгом соответствии с правилами, утвержденными внутренним комитетом по животным (IAEC SYNGENE/IAEC/1140/02-2020). Мышей NOD/MrkBomTac-$Prkdc^{scid}$ (NOD SCID-F) в возрасте от пяти до шести недель приобретали у Vivo Biotech Ltd. Животных помещали на карантин на 1 неделю, а затем на 1 неделю для акклиматизации в собственном виварии перед началом эксперимента. Всем мышам вводили однократно подкожно $5x10^6$ клеток KG-1, смешанных с матригелем в соотношении 1:1, в правый бок. Через два дня после подкожной инъекции мышей рандомизировали в зависимости от массы тела и разделили на

четыре группы по 6 мышей в каждой. После рандомизации (2 день) выполняли подкожную инъекцию либо 15 мкг/кг IL-2 с PBS, либо 1,5 мг/кг (VG7A5-29×CD123). Лечение повторяли еженедельно в течение 4 недель. Там, где это указано, мышам вводили предварительно размноженные Vγ9+ γδ Т-клетки одного донора подкожно на 2 день ($2,5\times10^6$/мышь), 7 день (8×10^6/мышь), 14 день ($4,5\times10^6$/мышь) и 23 день (6×10^6/мышь). Общий объем IL-2 плюс PBS или (VG7A5-29 x CD123) и PBS или Vγ9+ γδ Т-клеток составлял 200 мкл. Массу тела и объем опухоли измеряли один раз в три дня. Объем опухоли (TV) определяли путем измерений в двух направлениях с использованием цифровых штангенциркулей Vernier. Объем опухоли (TV) рассчитывали по следующей формуле: Объем опухоли ($мм^3$) = L X W/2. L= длина (мм), W= ширина (мм). Мышей подвергали эвтаназии, если средний объем опухоли составлял >1000 $мм^3$ или снижение массы тела при снижении массы тела составляло >20% (в зависимости от того, что наступит раньше).

[00471] ***Статистический анализ.*** Для оценки статистической значимости ингибирования роста опухоли и изменения массы тела был проведен двухсторонний ANOVA с последующим апостериорным критерием Бонферрони с использованием Graph Pad Prism (версия 8.3.0). значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми различиями между группами.

[00472] ***Производство рекомбинантного белка антигена (Vγ9-Vδ2-Fc).*** Секвенирование *de novo* клона 7A5 мкАт к Vγ9 проводили, как описано ранее в примере 2.1. Биспецифическое антитело к Vγ9 x CD123 получали, как описано ранее в примере 2.2.

[00473] Внеклеточный домен гетеродимера Vγ9-Vδ2 TCR, содержащий С-концевую Fc-метку IgG1 человека, экспрессировали в виде секретируемого белка в линии клеток ExpiCHO. Протокол очистки идентичен мкАт, за исключением того, что конечный белок подвергали диализу в PBS с pH 6,8. Чистоту определяли с помощью ДСН-ПААГ-электрофореза и ЭХ до 99,5%.

[00474] ***Картирование эпитопов HDX для мкАт 7A5 на белке Vγ9 TCR.*** Процедуры, используемые для анализа изменения мкАт, выполняли, как описано ранее, с небольшими изменениями. Huang *et al.,* Mabs. 2018. 10:95-103; Horn *et al.,* Biochemistry. 2006 45:8488-8498; Hamuro *et al.*, J. Biomol. Tech. 2003. 14:171-182. Рекомбинантный Vγ9-Vδ2 человека инкубировали с мкАт 7A5 к Vγ9 и без него (в буфере PBS pH 7,2, не содержащем BSA) в 118 мкл буфера для мечения оксидом дейтерия (50 мМ фосфата натрия, 100 мМ хлорида натрия при pD 7,4) при 10 °C. В моменты времени 0 с, 10 с, 60 с, 300 с, 1800 с или 7200 с смесь водородно-дейтериевого обмена (HDX) гасили добавлением 130 мкл 4 М гидрохлорида гуанидина, 0,85 М буфера TCEP, а затем 3 мин. инкубация при 10°C. Конечный pH составляет ~ 2,5. Погашенные образцы подвергали расщеплению пепсином/протеазой XIII в режиме реального времени с использованием колонки с пепсином/протеазой XIII собственной упаковки (2,1×30 мм). Полученные пептиды анализировали с помощью системы СВЭЖХ-МС, состоящей из СВЭЖХ Waters Acquity, соединенной с масс-спектрометром Q Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap (Thermo). Пептиды разделяли на колонке C8 размером 50×1 мм с градиентом 16,5 мин 2–31 % растворителя B (0,2 % муравьиной кислоты в ацетонитриле). Растворитель A представлял собой 0,2 % муравьиную кислоту в воде. Инъекционный клапан и колонка с пепсином/протеазой XIII и связанные с ними соединительные трубки находились внутри охлаждающей камеры, в которой поддерживалась температура 15 °C для нативного белка. Второй переключающий клапан, колонка C8, и их соответствующие соединительные трубки из нержавеющей стали находятся внутри другого охлаждаемого корпуса с циркуляцией, где поддерживается температура -6 °C. Идентификацию пептида осуществляют путем поиска данных МС/МС в сравнении с последовательностью Vγ9-Vδ2 TCR с использованием программы Mascot. Допуск по массе для ионов предшественника и продукта составлял 7 ч./млн и 0,02 Да, соответственно. Исходные данные МС обрабатывают с помощью программного

обеспечения HDX WorkBench, предназначенного для анализа данных MC HDX, Pascal *et al.,* J. Am. Soc. Mass. Spectrom. 2012. 23:1512-1521. Уровни дейтерия вычисляют с помощью средней разности масс между дейтерированным пептидом и его нативной формой (t0).

[00475] ***Кинетика связывания мкАт к Vγ9 с TCR Vγ9-Vδ2_Fc с помощью ППР.*** Данные были получены с использованием системы поверхностного плазмонного резонанса (ППР) ProteOn XPR36 от BioRad. Эксперименты проводили в буфере HBSP при xx °C. Постановка эксперимента была следующей: Поверхность с козьим антимышиным Fc иммобилизовали на чипе GLC и исследовали связывание посредством захвата мышиного мкАт к Vγ9 TCR человека [клон 7A5] при различных плотностях. Моновалентный гетеродимер Vγ9-Vδ2, слитый с конструкцией Fc человека, связывался в растворе при концентрации 0,3 мкМ в серии 3-кратных разведений. Время ассоциации и диссоциации было установлено на 4 мин и 30 мин, соответственно. Необработанные данные о связывании сравнивали с двойным контролем: 1) промежуточное пятно на пустой поверхности чипа; 2) столбец 6, где 7A5 не был захвачен, для определения соотношения шума и фона связывания антигена с поверхностью захвата GAM-Fc. Данные были глобально аппроксимированы к простой модели связывания Ленгмюра 1:1.

ПРИМЕР 8.2. МКАТ К Vγ9 СВЯЗЫВАЕТСЯ С ОБЛАСТЬЮ CDR3 к Vγ9 TCR

[00476] Биспецифическое антитело к TRGV9 гуманизировали, как описано ранее в примере 5. Для картирования сайта связывания на рекомбинантном TCR Vγ9-Vδ2 человека картирование эпитопов выполняли методом водородного обмена с помощью технологии масс-спектрометрии (HXMS). Клон 7A5 инкубировали с эквимолярной концентрацией человеческого Vγ9-Vδ2 TCR в дейтерированном буфере. Только человеческий белок TCR Vγ9-Vδ2 служил в качестве контроля. Степень защиты была установлена путем измерения различий в водородно-дейтериевом обмене между TCR Vγ9-Vδ2 отдельно или в комплексе с 7A5. Карта защиты и дополнительные уточнения анализа показали значительную защиту областей, идентифицированных как остатки: L_{49}VSISYDGTVRKESGIPSGK_{68} (SEQ ID NO:774) на TCR Vγ9-Vδ2 человека при комплексообразовании с 7A5 (**Фиг. 27A**). Картирование эпитопа с помощью HXMS показало, что антитело 7A5 в основном связывалось с частью CDR2 и FR3 в цепи Vγ9 TCR. Также определяли паратоп этого комплекса антитело/антиген. Почти все CDR 7A5 способствуют связыванию TCR Vγ9-Vδ2 (**Фиг. 27B**).

ПРИМЕР 8.3. $Vγ9^+$ γδ Т-КЛЕТКИ ПОДХОДЯТ В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПЕРЕНАПРАВЛЕНИЯ

[00477] Для рекрутирования определенной субпопуляции Т-клеток для эффективной индукции цитотоксичности опухолевых клеток-мишеней, исследования были сосредоточены на рекрутировании и активации циркулирующих γδ Т-клеток, которые экспрессируют гетеродимеры цепей Vγ9/Vδ2 TCR, поскольку они проявляют мощные противораковые функции, такие как высокая цитотоксичность и секреция γ-интерферона, см. Kiladjian *et al.,* Haematologica. 2008. 93:381-389. Более того, было показано, что агонистические антитела к Vγ9/Vδ2 TCR, которые связываются с цепью Vγ9 (такой как клон 7A5) или Vδ2, активируют γδ Т-клетки, см. Wesselborg *et al.,* J. Exp. Med. 1991. 173:297-304 and D'Asaro *et al.,* J. Immunol. 2010. 184:3260-3268. Таким образом, определяли частоту циркулирующих Vγ9+ γδ Т-клеток в крови от нескольких доноров. Данные, представленные на **Фиг. 28A** показано присутствие различных популяций Vγ9+ γδ Т-клеток в диапазоне от около 1 до 15% общего числа CD3+ Т-клеток, проанализированных у 6 доноров-людей. Данные, представленные на **Фиг. 28B** показано присутствие в среднем примерно 4% Vγ9+ γδ Т-клеток среди общего количества Т-клеток при анализе большой когорты субъектов-людей.

[00478] Фенотип Vγ9+ γδ Т-клеток был дополнительно проанализирован и определен, чтобы подтвердить их способность перенаправляться для уничтожения опухолевых клеток. Использовали золедроновую кислоту, которая способствует селективной экспансии Vγ9+ γδ Т-клеток из цельных МКПК, как описано в примере 8.1. Данные, представленные на **Фиг. 29A** демонстрируют, что Vγ9+ γδ Т, присутствующие в свежих МКПК при культивировании *ex vivo* с золедроновой кислотой в течение 14 дней, увеличиваются в количественном выражении более чем в 50 раз после активации. Большинство Vγ9+ γδ Т-клеток, присутствующих в свежих МКПК, представляют собой либо клетки центральной памяти (CD27+, CD45RA-), либо клетки эффекторной памяти (CD27-, CD45RA-), тогда как активированные и размноженные клетки также развиваются в клетки эффекторной памяти (CD27-, CD45RA-) (**Фиг. 29B**). Частота Vγ9+ γδ Т-клеток, экспрессирующих внутриклеточный гранзим B и перфорин из свежих МКПК (верхний ряд), увеличивалась, когда МКПК культивировали с золедроновой кислотой в течение 14 дней (**Фиг. 29C**). В совокупности эти данные показали, что распространенность Vγ9+ γδ клеток в кровотоке и фенотип активированных Vγ9+ γδ Т-клеток подходят для перенаправления этих клеток на уничтожение опухолевых клеток. Дополнительные данные, демонстрирующие продукцию провоспалительных цитокинов, повышенную экспрессию маркеров активации и низкую экспрессию маркеров истощения, представленных на **Фиг. 36A-D**, снова показывают, что Vγ9+ субпопуляция γδ Т-клеток подходит для перенаправления на элиминацию опухоли.

ПРИМЕР 8.4. БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО К TRGV9/CD123 СЕЛЕКТИВНО СВЯЗЫВАЕТСЯ С Vγ9$^+$ γδ Т-КЛЕТКАМИ И ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ CD123 ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ

[00479] Для определения связывания биспецифических антител с Vγ9$^+$ γδ Т-клетками и опухолевыми клетками, экспрессирующими CD123, опухолевые клетки-мишени Kasumi-3, экспрессирующие CD123, инкубировали, а Vγ9+ γδ Т-клетки размножали в присутствии золедроновой кислоты в течение 14 дней в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител к TRGV9/CD123 и соответствующих контрольных биспецифических антител с нулевым плечом, и оценивали окрашивание связанными биспецифическими антителами, как описано в примере 8.1. Данные показали связывание биспецифического антитела к TRGV9/CD123 и отсутствие связывания контрольного биспецифического антитела с нулевым плечом с клетками Kasumi-3, экспрессирующими CD123 (**Фиг. 30A**). Точно так же было установлено, что связывание биспецифических антител к TRGV9/CD123 и контрольных биспецифических антител с нулевым плечом с золедроновой кислотой приводит к экспансии Vγ9+γδ Т-клеток. Данные, представленные на **Фиг. 30B** показано связывание как биспецифических антител к TRGV9/CD123, так и контрольных биспецифических антител с нулевым плечом, подтверждая, что биспецифические антитела являются подходящими молекулами для рекрутирования Vγ9+ γδ Т-клеток к клеткам-мишеням, экспрессирующим CD123. Кроме того, было определено, селективно ли биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 связывается с Vγ9+ γδ Т-клетками и линией клеток, экспрессирующей CD123. Vγ9+ γδ Т-клетки истощали с помощью сортировки FACS из обогащенных пан-Т-клеток цельных МКПК здоровых людей. Общие пан-Т-клетки и пан-Т-клетки, истощенные в отношении Vγ9+ γδ Т-клеток, инкубировали в присутствии и в отсутствие указанных биспецифических антител в различных концентрациях. Репрезентативные графики FACS демонстрируют эффективность истощения Vγ9+ γδ Т-клеток среди пан-Т-клеток (**Фиг. 30C**). Связывание биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/NULL, соответственно, в указанных концентрациях с пан-Т-клетками и пан-Т-клетками, истощенными в отношении Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, определяли и представляли на нижней панели (**Фиг. 30C**). В совокупности эти данные демонстрируют

селективное связывание биспецифических антител к TRGV9/CD123 и к Vγ9/Null с Vγ9$^+$ γδ Т-клетками и отсутствие связывания с Vγ9-негативными пан-Т-клетками.

[00480] Далее было определено, селективно ли биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 связывается с экспрессирующей CD123 линией клеток. Экспрессирующие CD123 Kasumi-3, и неэкспрессирующие линии клеток 22Rv1 окрашивали моноклональным антителом к CD123, чтобы показать экспрессию CD123 (**Фиг. 30D**, верхние панели). Данные, представленные на нижних панелях **Фиг. 30D**, демонстрируют связывание биспецифического антитела к TRGV9/CD123 с клетками Kasumi-3 и отсутствие связывания с линией клеток 22Rv1, что позволяет предположить, что связывание биспецифического антитела специфично к CD123. Эти данные демонстрируют селективное связывание биспецифических антител к TRGV9/CD123 с CD123+ опухолевыми клетками.

ПРИМЕР 8.6 БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО К TRGV9/CD123 РЕКРУТИРУЕТ Vγ9+ γδ Т-КЛЕТКИ В ДВУХФАЗНОЕ КОНЪЮГАТНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ КЛЕТКИ-КЛЕТКИ С ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ

[00481] Чтобы определить, рекрутирует ли биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 Vγ9+ γδ Т-клетки в двухфазный клеточно-клеточный конъюгат, γδ Т-клетки (эффекторные клетки) и клетки Kasumi-3 (мишени) совместно культивировали в соотношении E:T 1:1 с 1 мкг/мл биспецифических антител (анти-TRGV9/анти-CD123, анти-TRGV9/анти-NULL) и инкубировали при 37°C в течение 1 часа. В конце инкубации клетки анализировали с использованием программного обеспечения для анализа методом проточной цитометрии на образование конъюгатов, как описано в примере 8.1. Данные, представленные на **Фиг. 31A** показано, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 опосредовало образование конъюгатов между Vγ9+ γδ Т-клетками и опухолевыми клетками, экспрессирующими CD123, аналогично образованию конъюгатов биспецифическим антителом к CD3/CD123. В совокупности эти данные свидетельствуют об эффективном образовании конъюгатов между эффекторными клетками и клетками-мишенями, что является предпосылкой для опосредованной Т-клетками цитотоксичности.

ПРИМЕР 8.7. БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО К Vγ9/CD123 СЕЛЕКТИВНО АКТИВИРУЕТ Vγ9+ γδ Т-КЛЕТКИ И ОПОСРЕДУЕТ ИХ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

[00482] Для определения селективной активации Vγ9+ γδ Т-клеток и индукции их цитотоксичности использовали систему, в которой цельные свежие МКПК совместно культивировали с клетками Kasumi-3 в присутствии различных концентраций биспецифического антитела к TRGV9/CD123. В целях получения положительного и отрицательного контроля совместно культивируемые клетки также стимулировали биспецифическими антителами к CD3/CD123 и к TRGV9/NULL, как описано в примере 8.1. В конце культивирования определяли частоту Vγ9$^+$ и Vγ9+ γδ Т-клеток, положительных по маркерам активации, поверхностной экспрессии CD69 (**Фиг. 31B**, левая панель) и CD25 (**Фиг. 31B**, правая панель) и внутриклеточного гранзима B (**Фиг. 31C**). Данные показали, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 избирательно привлекало и активировало только Vγ9+ γδ Т-клетки, тогда как биспецифическое антитело к CD3/CD123 воздействовало на пан-Т-клетки и опосредовало их активацию.

[00483] Чтобы дополнительно продемонстрировать, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток в отношении экспрессирующих CD123 клеток Kasumi-3 *in vitro,* Vγ9+ γδ Т-клетки (эффекторы), выделенные из МКПК, размноженных золедроновой кислотой в течение 14 дней, совместно культивировали с клетками Kasumi-3 (мишени) в присутствии различных концентраций биспецифического антитела в течение 24 часов, как описано в примере 8.1. Данные показали, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 опосредовало цитотоксичность Vγ9+ γδ Т-клеток в отношении

клеток kasumi-3, экспрессирующих CD123, дозозависимым образом (Фиг. 6d). Затем мы оценили Vγ9+ γδ клетки от пациента с AML для изучения цитотоксичности в отношении экспрессирующих CD123 клеток kasumi-3. Данные показали, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 опосредовало эффективную цитотоксичность против клеток kasumi-3, экспрессирующих CD123, когда Vγ9+γδ Т-клетки получали от пациентов с AML (**Фиг. 31E**). Чтобы дополнительно укрепить концепцию о том, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 селективно опосредует цитотоксичность путем вовлечения только Vγ9+ γδ Т-клеток, Vγ9+ γδ Т-клетки подвергали FACS-сортировке и удаляли из пан-Т-клеток цельных МКПК. Общие пан-Т-клетки и пан-Т-клетки, истощенные в отношении Vγ9+ γδ Т-клеток, инкубировали в присутствии и в отсутствие указанных биспецифических антител в различных концентрациях и опухолевых клеток Kasumi-3. Репрезентативные графики FACS демонстрируют эффективность истощения Vγ9+ γδ Т-клеток среди пан-Т-клеток (**Фиг. 31F,** верхние панели). Цитотоксичность биспецифического антитела к Vγ9/CD123 в указанных концентрациях с пан-Т-клетками и пан-Т-клетками, истощенными в отношении Vγ9+ γδ Т-клеток, определяли и представляли на средней панели (**Фиг. 31F**), где цитотоксичность не наблюдалась, когда Vγ9+ γδ Т-клетки были истощены. С другой стороны, цитотоксичность биспецифического антитела к CD3/CD123 в отношении пан-Т-клеток и пан-Т-клеток, истощенных в отношении Vγ9+ γδ Т-клеток, была очевидной. Таким образом, эти данные продемонстрировали, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 может селективно активировать и рекрутировать Vγ9+ γδ Т-клетки для эффективного уничтожения опухолевых клеток, несущих CD123, и продемонстрировали, что Vγ9+ γδ Т-клетки от пациентов с AML также могут быть перенаправлены на уничтожение опухолевых клеток.

ПРИМЕР 8.8. БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО К TRGV9/CD123 ЭФФЕКТИВНО ОПОСРЕДУЕТ АКТИВАЦИЮ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ Vγ9+ γδ Т-КЛЕТОК СРЕДИ ЦЕЛЬНЫХ МКПК

[00484] Чтобы однозначно определить, активирует ли биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 только Vγ9+ γδ Т-клетки, цельные МКПК совместно культивировали с мишенями, экспрессирующими CD123, (клетки kasumi-3), вместе с антителами к TRGV9/CD123 или CD3/CD123 вместе с контрольными биспецифическими антителами, как описано в примере 8.1. Частоту Vγ9+ или Vγ9+ γδ Т-клеток (пан-Т-клетки без Vγ9+ γδ Т-клеток) среди CD3+ Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации, CD69 и CD25, определяли с помощью анализа методом FACS. Данные, представленные на **Фиг. 32** показана индукция экспрессии CD69 (панель A) и CD25 (панель B) биспецифическим антителом к TRGV9/CD123 только в Vγ9+ γδ Т-клеточном компартменте, тогда как антитело к CD3/CD123 активировало популяцию как Vγ9+, так и Vγ9- Т-клеток. Сходным образом, разведение CFSE как показатель пролиферации также было очень селективным в отношении биспецифического антитела к TRGV9/CD123, оно индуцировало пролиферацию только Vγ9+γδ Т-клеток. Напротив, биспецифические антитела к CD3/CD123 индуцируют пролиферацию во всех Т-клетках независимо от экспрессии Vγ9+ (**Фиг. 32B**). Далее мы рассмотрели способность биспецифического антитела к TRGV9/CD123 устранять экзогенно добавленные клетки-мишени Kasumi-3 среди цельных МКПК. Данные свидетельствуют о том, что, хотя биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 только рекрутировало и активировало Vγ9+ γδ Т-клетки (доля от общего числа Т-клеток в популяции МКПК), оно опосредовало элиминацию клеток-мишеней, подобно анти-CD3/анти-CD123, которое рекрутирует и активирует все пан-Т-клетки (**Фиг. 32C**). В совокупности данные свидетельствуют об эффективной и селективной активации и индукции цитотоксичности, опосредованной биспецифическим антителом к TRGV9/CD123, несмотря на присутствие только ~4% Т-клеток Vγ9+ γδ среди всех Т-клеток в популяции МКПК.

ПРИМЕР 8.9: СЕЛЕКТИВНОЕ ПЕРЕНАПРАВЛЕНИЕ Vγ9+ γδ Т-КЛЕТОК НЕ ВЫЗЫВАЕТ ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПО СРАВНЕНИЮ С ПЕРЕНАПРАВЛЕНИЕМ ПАН-Т КЛЕТОК

[00485] Одной из основных проблем активации и перенаправления пан-Т-клеток является то, что это приводит к сильному цитокиновому шторму, что приводит к субоптимальной эффективности и узкому терапевтическому индексу. Подход заключался в селективном перенаправлении только цитотоксических Vγ9+ клеток, которые способны лизировать опухолевые клетки, а не в неселективной стимуляции и рекрутировании пан-Т-клеток и расширении терапевтического индекса. Хотя перенаправление Vγ9+ γδ Т-клеток приводит к эффективному уничтожению, неясно, будут ли эти клетки также индуцировать такой же уровень цитокинов, как при рекрутировании пан-Т-клеток. Чтобы ответить на этот вопрос, биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 сравнивали с индуцированной антителом к CD3/CD123 продукцией цитокинов цельными МКПК. Культуры устанавливали с использованием цельных МКПК в присутствии клеток kasumi-3 и биспецифических антител, как описано в примере 8.1. С 3 дня культивирования до 8 дня культуральные супернатанты анализировали на продукцию цитокинов. Данные, представленные на **Фиг. 33** показывают, что биспецифическое антитело к TRGV9/CD123 индуцирует гораздо более низкую продукцию цитокинов по сравнению с биспецифическим антителом к CD3/CD123. Примечательно, что уровни IL-6 и IL-10, которые считаются основными факторами цитокинового шторма у пациентов, проходящих иммунотерапию CD3-перенаправлением. Основываясь на этих данных, терапия с Vγ9-перенаправлением с меньшей вероятностью вызывает цитокиновый шторм, чем биспецифические антитела на основе CD3, и, таким образом, она может способствовать расширению терапевтического индекса.

ПРИМЕР 8.10: БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО К TRGV9/CD123 ЭФФЕКТИВНО КОНТРОЛИРУЕТ РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК KG1 В МОДЕЛИ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТА.

[00486] Мышам NOD SCID подкожно инъецировали клетки KG-1, как подробно описано в примере 8.1. Через два дня после имплантации опухоли мышей рандомизировали в зависимости от массы тела и разделили на 4 группы. После рандомизации (2 день) вводили подкожно либо Vγ9+γδ Т-клетки, либо 15 мкг/кг IL-2 с PBS, либо 1,5 мг/кг (VG7A5-29×CD123). Объем опухоли ($мм^3$) измеряли в указанные моменты времени, как указано в примере 8.1. Данные, представленные на **Фиг. 34**, демонстрируют, что селективное рекрутирование γδ Т-клеток биспецифическим антителом VG7A5-29×CD123 в присутствии IL2 показало более высокое ингибирование роста опухоли и эффективность. Процент ингибирования роста опухоли на 24-й день представлен в **таблице 38** ниже. Эти данные также позволяют предположить, что селективное перенаправление небольшой субпопуляции Т-клеток опосредует цитотоксичность в отношении опухолевых клеток *in vivo*.

Таблица 38: Процент роста опухоли.

Группа	**Лечение и доза**	**Объем опухоли ($мм^3$), среднее значение на 24-й день ± стандартная ошибка среднего**	**% ингибирования роста опухоли на 24-й день (по дельта)**
Группа 1	Опухоль + PBS (контроль)	650 ± 33	-
Группа 2	Опухоль + γδ Т-клетки	521 ± 24	24
Группа 3	Опухоль + γδ Т-клетки + IL2	533 ± 31	21
Группа 4	Опухоль + γδ Т-клетки + VG7A5-29 x CD123 + IL2	193 ± 10	84

ПРИМЕР 9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК СВЯЗЫВАНИЯ И АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9

[00487] Были проведены дополнительные эксперименты для дальнейшего определения профилей активации различных представленных в данном документе антител к TRGV9.

ПРИМЕР 9.1: СВЯЗЫВАНИЕ АНТИТЕЛ К TRGV9 С Vγ9.

[00488] На **Фиг. 35** показана кинетика связывания мышиного антитела к TCR Vγ9 человека [клон 7A5] и рекомбинантного антигена Vγ9-Vδ2-Fc с помощью ППР при 25°C. Различные концентрации антигена (100 нМ, сверху вниз на графике) пропускали через мкАт к Vγ9, которое было захвачено на поверхности. Показаны экспериментальные данные (черная линия) и модель связывания Ленгмюра с аппроксимацией 1:1 (красная линия). За фазой ассоциации (первые ~ 250 секунд) следует фаза диссоциации. Общая аппроксимация к простой модели связывания Ленгмюра 1:1 привела к k_{on} = 1,3 ± 0,2 x 10^5 M^{-1} c^{-1} и k_{off} = 2,43 ± 0,3 x 10^{-4} c^{-1}, что дает K_D = 1,9 нМ.

ПРИМЕР 9.2: ПРИГОДНОСТЬ Vγ9+ СУБПОПУЛЯЦИЙ γδ Т-КЛЕТОК ДЛЯ ОПОСРЕДОВАННОГО АНТИ-TRGV9 ПЕРЕНАПРАВЛЕНИЯ и ЭЛИМИНАЦИИ ОПУХОЛЕЙ.

[00489] На **Фиг. 36A-36D** показано, что Vγ9+ субпопуляция γδ Т-клеток подходит для перенаправления на элиминацию опухоли. На **Фиг. 36A** показана частота (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) ςγ9+ γδ Т-клеток на 0 день (верхний ряд) и на 14 день (нижний ряд), положительных в отношении маркеров активации. На **Фиг. 36B** показаны характеристики антигенпрезентирующих клеток. На **Фиг. 36C** показаны маркеры истощения. На **Фиг. 36D** показаны маркеры/характеристики NK. Репрезентативные данные о n=7 донорах для CD62L, CD69, CD44, 2 донорах для CD45RO и CD71, 3 донорах для CD86, HLA-DR и CD16, 5 донорах для NKG2D, 3 донора для поверхностной экспрессии CD95 (Fas) на 0 день Vγ9+ γδ Т-клеток. n= 8 доноров для CD62L, 9 доноров для CD69 и CD44, 5 доноров для CD45Ro и CD71, 3 донора для CD86, HLA-DR, CD16, 14 доноров для NKG2D, 6 доноров для поверхностной экспрессии CD95 (Fas) на активированных Vγ9+ γδ Т-клетках (14 день n = 13 доноров для PD1 и Lag3, 5 доноров для CTLA4 и 2B4, 4 и 7 доноров для поверхностной экспрессии TIGIT и Tim3, соответственно, на свежих Vγ9+ γδ Т-клетках (0 день). n = 16 доноров для PD1, 5 доноров для CTLA4 и 2B4, 13 доноров для Lag3, 14 доноров для поверхностной экспрессии TIGIT на активированных Vγ9+ γδ Т-клетках (14 день). Было проведено >5 отдельных экспериментов.

ПРИМЕР 9.3: ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9/PSMA.

[00490] С помощью методов, описанных в данном документе, последовательности вариабельной области антител к TRGV9 и к PSMA были использованы для создания биспецифического антитела к TRGV9xPSMA для тестирования на активацию Vγ9+ γδ Т-клеток и перенаправляемое уничтожение клеток-мишеней, экспрессирующих PSMA (см. пример 9.4). Ниже приводится краткое описание CDR VH и VL (таблица 39), а также аминокислотных последовательностей тяжелой и легкой цепей VH, VL (таблица 40) клона к PSMA (PSMB365), используемого для этих экспериментов, который был приготовлен как указано в патентной публикации США № 2020/0048349.

Таблица 39. Последовательности CDR VH и VL антитела к PSMA

PSMB365					
PSMH865			PSML160		
VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
SDAMH (SEQ ID NO:783)	EISGSGGYT NYADSLKS (SEQ ID NO:784)	DSYDSSLYV GDYFDY (SEQ ID NO:785)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:786)	DASYRAT (SEQ ID NO:787)	QQRRNWPLT (SEQ ID NO:788)

Таблица 40. Последовательности VH, VL, HC и LC антител к PSMA.

PSMB365	VH	PSMH865	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSDAMHWVRQAPGKGLEWVSEIS GSGGYTNYADSLKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSYDSS LYVGDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:775)
	VL	PSML160	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASY RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRRNWPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:776)
	HC		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSDAMHWVRQAPGKGLEWVSEIS GSGGYTNYADSLKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSYDSS LYVGDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCWVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:781)
	LC		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASY RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRRNWPLTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:782)

ПРИМЕР 9.4: ПОЛИСПЕЦИФИЧНЫЕ АНТИТЕЛА К TRGV9xCD123 ИЛИ К TRGV9xPSMA, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С TAA-ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ.

[00491] На **Фиг. 37A-37B** показано связывание биспецифического антитела к Vγ9 с $Vγ9^+$ γδ Т-клетками и опухолевыми клетками, экспрессирующими TAA. Клетки-мишени, экспрессирующие опухолеассоциированный антиген (TAA), и МКПК, размноженные Zol в течение 14 дней, инкубировали в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител к Vγ9 (Vγ9/CD123 или Vγ9/PSMA) и контрольных биспецифических антител с нулевым плечом. Окрашивание связанных биспецифических антител оценивали с помощью проточной цитометрии. Репрезентативные графики демонстрируют частоту клеток, связанных с биспецифическим антителом к Vγ9, при различных концентрациях. Указаны биспецифические антитела Vγ9 и соответствующие им биспецифические контрольные антитела к Vγ9 с нулевым плечом. Значения EC_{50}, показанные на графике, были получены с использованием 4-параметрической кривой доза-реакция с концентрацией указанного биспецифического антитела по оси x (логарифмическая шкала) и специфическим связыванием по оси y (линейная шкала). На **Фиг. 37A** показаны репрезентативные данные n=3 независимых экспериментов для линий клеток Kasumi-3, 22Rv1, а на **Фиг. 37B** показаны репрезентативные данные n=8 и 2 здоровых доноров из 2 независимых экспериментов для биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/PSMA, соответственно. Значения EC_{50}, показанные на графиках, относятся к среднему значению 3 независимых экспериментов (для Фиг. 37A) и 9 и 2 здоровых доноров (для Фиг. 37B).

[00492] На **Фиг. 38A-38B** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 селективно связывается с $Vγ9^+$ γδ Т-клетками и линией клеток, экспрессирующей CD123. $Vγ9^+$ γδ Т-клетки истощали с помощью сортировки FACS из обогащенных пан-Т-клеток цельных МКПК здоровых людей. Общие пан-Т-клетки и

пан-Т-клетки, истощенные в отношении Vγ9$^+$ γδ Т-клеток, инкубировали в присутствии и в отсутствие указанных биспецифических антител в различных концентрациях. На **Фиг. 38A** представлены репрезентативные графики FACS, демонстрирующие эффективность истощения Vγ9$^+$γδ Т-клеток среди пан-Т-клеток. Числа в квадрантах представляют частоту соответствующей популяции. На **Фиг. 38A** представлено связывание биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/NULL, соответственно, в указанных концентрациях с пан-Т-клетками и пан-Т-клетками, истощенными в отношении Vγ9+ γδ Т-клеток. Экспрессирующие TAA CD123 Kasumi-3 и неэкспрессирующие линии клеток 22Rv1 были окрашены моноклональным антителом к CD123. На **Фиг. 38B** показано окрашивание CD123, изотипический контроль и контроль FMO соответственно на линиях клеток Kasumi-3 (слева) и 22Rv1 (справа). На **Фиг. 38B** показано связывание биспецифических антител к Vγ9/CD123 и к Vγ9/NULL, соответственно, с линиями клеток Kasumi-3 (слева) и 22Rv1 (справа) в указанных концентрациях. Значения EC_{50}, показанные на графике, были получены с использованием 4-параметрической кривой доза-реакция с концентрацией указанного биспецифического антитела по оси x (логарифмическая шкала) и специфическим связыванием по оси y (линейная шкала).

ПРИМЕР 9.5: ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К TRGV9xCD123 ИЛИ К TRGV9xPSMA ЭФФЕКТИВНО ПЕРЕНАПРАВЛЯЮТ γδ Т-КЛЕТКИ И УНИЧТОЖАЮТ КАК ГЕМОБЛАСТОЗЫ, ТАК И СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ.

[00493] На **Фиг. 39A-39B** показано, что опосредованное биспецифическим антителом к Vγ9 перенаправление γδ Т-клеток эффективно устраняет гемобластозы и солидные опухоли. Цельные МКПК культивировали в присутствии Zol+IL-2+IL-15 в течение 14 дней. Частоту Vγ9$^+$ γδ Т-клеток оценивали среди цельных МКПК с помощью проточной цитометрии. МКПК (эффекторы), культивируемые с Zol в течение 14 дней, совместно культивировали с мечеными CFSE клетками-мишенями (Kasumi-3) при соотношении ET 1:1 (для клеток Kasumi-3) и 5:1 (для 22Rv1) при соотношении ET (путем нормализации соотношения Vγ9 в размноженных с использованием Zol МКПК) в присутствии указанной концентрации биспецифических антител Vγ9 и контрольных антител к Vγ9 с нулевым плечом в течение 16 часов (для мишеней Kasumi-3) и 72 часов (для 22Rv1) и при 37°C в увлажненном инкубаторе с CO2. Лизис клеток-мишеней определяли окрашиванием 7-AAD и проточной цитометрией. Графики, показанные на **Фиг. 39A** и **Фиг. 39B**, представляют частоту специфического лизиса клеток-мишеней при указанной концентрации биспецифических антител к Vγ9 и соответствующих контролей к Vγ9 с нулевым плечом. Значения EC_{50}, показанные на репрезентативных графиках, являются средними для 8 и 2 здоровых доноров для биспецифических антител к Vγ9/CD123 (Фиг. 39A) и к Vγ9/PSMA (Фиг. 39B), соответственно, из 3 (для Фиг. 39A) и одного (для Фиг. 39B) независимых экспериментов.

ПРИМЕР 9.6: ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К TRGV9xCD123 ОБЕСПЕЧИВАЮТ АКТИВАЦИЮ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ЭФФЕКТОРНУЮ ФУНКЦИЮ Vγ9+ γδ Т-КЛЕТОК.

[00494] На **Фиг. 40A-40E** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 эффективно опосредует активацию, пролиферацию и эффекторные функции Vγ9$^+$ γδ Т-клеток среди цельных МКПК. На **Фиг. 40A** показано, как культивировали цельные МКПК, меченные CFSE, в присутствии или в отсутствие клеток kasumi-3 в присутствии указанных биспецифических антител в концентрации 3 нг/мл. В качестве контроля культивировали цельные МКПК, меченные CFSE (с добавлением клеток Kasumi-3 или без них), в отсутствие какого-либо биспецифического антитела. На **Фиг. 40B** представлены графики, которые представляют среднюю (±COC) частоту Vγ9$^+$ клеток, положительных в отношении поверхностной экспрессии CD69, CD25 и CD71 (маркеры активации). На **Фиг. 40C** показано разведение CFSE (профиль

пролиферации), а на **Фиг. 40D** показана способность элиминировать экзогенно добавленные клетки Kasumi-3 или эндогенные CD123$^+$ клетки (как показано на **Фиг. 40E**) среди цельных МКПК (эффекторный профиль) при культивировании в отсутствие или в присутствии указанных биспецифических антител (**Фиг. 40C-40E**). Каждая точка представляет данные от отдельного здорового донора. Репрезентативные данные n = 5 доноров из 2 независимых экспериментов показаны в данном документе.

ПРИМЕР 9.7: СЕЛЕКТИВНОЕ ПЕРЕНАПРАВЛЕНИЕ Vγ9+ γδ Т-КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К TRGV9 НЕ ВЫЗЫВАЕТ ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ.

[00495] На **Фиг. 41A-41C** показано, что избирательное перенаправление Vγ9+ γδ Т-клеток не вызывает цитокинового шторма по сравнению с перенаправлением пан-Т-клеток. Цельные МКПК культивировали в присутствии или в отсутствие клеток kasumi-3 с добавлением в присутствии или в отсутствие указанных биспецифических антител (3 нг/мл), как описано на Фиг. 40. Начиная с 3-го дня культивирования, каждый день из лунок удаляли 100 мкл культуральной среды, не повреждая клетки, и пополняли свежей средой до 8-го дня культивирования. Цитокины оценивали с 3-го по 8-й день в супернатанте клеточной культуры. На **Фиг. 41A**, **Фиг. 41B** и **Фиг. 41C** показана концентрация различных цитокинов или эффекторных молекул в культуральном супернатанте цельных МКПК, стимулированных указанными биспецифическими антителами. Кружки и квадраты представляют МКПК от четырех отдельных доноров, стимулированных указанными биспецифическими антителами или контрольными биспецифическими антителами с нулевым плечом, соответственно. В данном документе показаны репрезентативные данные n = 4 доноров из одного независимого эксперимента.

ПРИМЕР 9.8: ПОЛИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К TRGV9 ОБЕСПЕЧИВАЮТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ПЕРЕНАПРАВЛЕНИЕ γδ Т-КЛЕТОК В МКПК ПАЦИЕНТОВ С AML.

[00496] На **Фиг. 42A-42D** показано опосредованное биспецифическим антителом к Vγ9/CD123 перенаправление γδ Т-клеток к МКПК пациентов с AML. На **Фиг. 42A** показано, что Т-клетки с Vγ9$^+$ γδ TCR от пациентов с AML могут быть размножены с помощью ZoL. Числа на репрезентативных графиках FACS показывают частоту Vγ9$^+$ и Vγ9$^-$ γδ Т-клеток на 0 день (слева) и 14 день (справа) при культивировании МКПК пациентов с AML с Zol+IL-2+IL-15. На **Фиг. 42B** показана кратность экспансии TCRVγ9$^+$ γδ Т-клеток из четырех МКПК пациентов с AML. На **Фиг. 42C** показано, что TCR Vγ9$^+$ γδ Т-клетки от МКПК пациентов с LC имеют более активированный фенотип. Графики рассеяния демонстрируют частоту Vγ9+ γδ Т-клеток из свежих МКПК, положительных в отношении фенотипов наивных клеток (CD27$^+$CD45RA$^+$), клеток центральной памяти (T_{CM}: CD27$^+$ CD45RA$^-$), клеток эффекторной памяти (T_{EM}: CD27$^-$CD45RA$^-$) и клеток эффекторной памяти, которые повторно экспрессируют фенотип CD45RA (EMRA: CD27$^-$ CD45RA$^+$). Каждая точка представляет данные из образца пациента с раком легкого. На **Фиг. 42D** показано, что биспецифическое антитело к Vγ9/CD123 эффективно опосредует цитотоксичность γδ Т-клеток AML в отношении клеток Kasumi-3. На репрезентативных графиках показана частота лизиса клеток-мишеней (kasumi-3) (% 7-AAD$^+$ клеток), опосредованного биспецифическими антителами к Vγ9/CD123 и к Vγ9/Null, соответственно, при совместном культивировании с Zol в течение 14 дней, МКПК здоровых (слева) или пациентов с AML (посередине и справа) с клетками-мишенями в течение 16 часов. Никакие значения лунок с биспецифическими контролями не вычитались из лунок с биспецифическими антителами.

* * * * *

[00497] Специалистам в данной области будет понятно, что в варианты осуществления, описанные выше, можно вносить изменения без отступления от общей концепции изобретения. Таким образом, следует

понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, но предполагается, что оно охватывает модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения, определяемых настоящим описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, которое связывает вариабельную гамма-цепь Т-клеточного рецептора 9 (TRGV9 – англ.: T Cell Receptor Gamma Variable 9), содержащее:

(1) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105;

(2) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114;

(3) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124; или

(4) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134.

2. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации Kabat.

3. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации Chothia.

4. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации AbM.

5. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации Contact.

6. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации IMGT.

7. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

8. Антитело по любому из пп. 1–7, отличающееся тем, что антитело представляет собой гуманизированное антитело.

9. Антитело по любому из пп. 1–8, отличающееся тем, что антитело представляет собой антитело IgG.

10. Антитело по п. 9, отличающееся тем, что антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

11. Антитело по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что антитело содержит легкую каппа-цепь.

12. Антитело по любому из пп. 1–10, отличающееся тем, что антитело содержит легкую лямбда-цепь.

13. Антитело по любому из пп. 1–12, отличающееся тем, что антитело представляет собой моноклональное антитело.

14. Антитело по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что антитело связывает антиген TRGV9.

15. Антитело по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что антитело связывается с эпитопом TRGV9.

16. Антитело по любому из пп. 1–15, отличающееся тем, что антитело специфически связывается с TRGV9.

17. Антитело по любому из пп. 1–16, отличающееся тем, что CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для антигена TRGV9.

18. Антитело по любому из пп. 1–16, отличающееся тем, что CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для эпитопа TRGV9.

19. Антитело по любому из пп. 1–18, отличающееся тем, что TRGV9 находится на поверхности Т-клетки.

20. Антитело по любому из пп. 1–19, отличающееся тем, что антитело является многовалентным.

21. Антитело по п. 20, отличающееся тем, что антитело способно связывать по меньшей мере три антигена.

22. Антитело по п. 20, отличающееся тем, что антитело способно связывать по меньшей мере четыре антигена.

23. Антитело по п. 20, отличающееся тем, что антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

24. Антитело по любому из пп. 1–23, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой полиспецифическое антитело.

25. Полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее

(a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, причем первый связывающий домен содержит антитело к TRGV9 по любому из пп. 1–23, и

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

26. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 25, отличающееся тем, что антитело представляет собой биспецифическое антитело.

27. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 25, отличающееся тем, что антитело представляет собой триспецифическое антитело.

28. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 25, отличающееся тем, что антитело представляет собой квадриспецифическое антитело.

29. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–28, отличающееся тем, что второй связывающий домен связывает антиген второй мишени.

30. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–28, отличающееся тем, что второй связывающий домен связывает эпитоп второй мишени.

31. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–30, отличающееся тем, что второй связывающий домен специфически связывается со второй мишенью.

32. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–31, отличающееся тем, что CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена второй мишени.

33. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–31, отличающееся тем, что CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа второй мишени.

34. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–33, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени.

35. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–34, отличающееся тем, что второй связывающий домен, который связывает вторую мишень, является многовалентным.

36. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 35, отличающееся тем, что второй связывающий домен способен связывать по меньшей мере три антигена.

37. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 35, отличающееся тем, что второй связывающий домен способен связывать по меньшей мере четыре антигена.

38. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 35, отличающееся тем, что второй связывающий домен способен связывать по меньшей мере пять антигенов.

39. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–38, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD123.

40. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 39, отличающееся тем, что второе связывающее плечо, которое связывает CD123, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:15; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

41. Полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее

(a) первый связывающий домен, который связывается с TRGV9, причем первый связывающий домен содержит:

(1) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(2) (i) CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34; и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(3) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(4) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и

CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

(5) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66;

(6) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68; или

(7) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96; и

(b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, которая представляет собой CD33, TRBC1, BCMA или PSMA.

42. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–35 или 41, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD33.

43. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 42, отличающееся тем, что второе связывающее плечо, которое связывает CD33, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3

VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44.

44. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–38 или 41, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой TRBC1.

45. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 44, отличающееся тем, что второе связывающее плечо, которое связывает TRBC1, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56.

46. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–38 или 41, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой BCMA.

47. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 46, отличающееся тем, что второе связывающее плечо, которое связывает BCMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:143; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:144.

48. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–38 или 41, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой PSMA.

49. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 48, отличающееся тем, что второе связывающее плечо, которое связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, соответственно, из VH, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:775; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и

CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, соответственно, из VL, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:776.

50. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 40, 43, 45, 47 или 49, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего плеча приведены в соответствии с системой нумерации Kabat.

51. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 40, 43, 45, 47 или 49, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего плеча приведены в соответствии с системой нумерации Chothia.

52. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 40, 43, 45, 47 или 49, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего плеча приведены в соответствии с системой нумерации AbM.

53. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 40, 43, 45, 47 или 49, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего плеча приведены в соответствии с системой нумерации Contact.

54. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 40, 43, 45, 47 или 49, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего плеча приведены в соответствии с системой нумерации IMGT.

55. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 40, 43, 45, 47 или 49, отличающееся тем, что аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего плеча приведены в соответствии с иллюстративной системой нумерации.

56. Полиспецифическое антитело к TRGV9, содержащее первый компонент, способный связывать TRGV9 на поверхности Т-клетки; и второй компонент, способный связывать вторую мишень, отличную от TRGV9.

57. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 56, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени.

58. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1–57.

59. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 58.

60. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 59.

61. Набор, содержащий вектор по п. 59 и упаковку для него.

62. Набор, содержащий антитело по любому из пп. 1–57, и упаковку для него.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1–57 и фармацевтически приемлемый носитель.

64. Способ получения фармацевтической композиции по п. 63, включающий объединение антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

65. Способ активации Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, включающий приведение Т-клетки в контакт с антителом по любому из пп. 1–57.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что приведение в контакт приводит к повышению экспрессии CD69, CD25 и/или гранзима B по сравнению с контрольной Т-клеткой, экспрессирующей TRGV9.

67. Способ получения антитела, которое связывается с более чем одной молекулой-мишенью, включающий: стадию выполнения функции получения первого

связывающего домена, который связывается с TRGV9, присутствующим на Т-клетке; стадию выполнения функции получения второго связывающего домена, который связывается со второй мишенью на поверхности клетки-мишени; и стадию выполнения функции обеспечения антитела, которое связывается с TRGV9, присутствующим на Т-клетке, и со второй мишенью на поверхности клетки-мишени.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что стадия выполнения функции получения второго связывающего домена, который связывается со второй мишенью на поверхности клетки-мишени, повторяется n раз и дополнительно включает n стадий выполнения функции обеспечения первого связывающего домена, который связывается с TRGV9, присутствующим на Т-клетке и n молекулами-мишенями, где n равно по меньшей мере 2.

69. Способ направления Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, к клетке-мишени, включающий приведение полиспецифического антитела к TRGV9 по любому из пп. 25–57 в контакт с клеткой-мишенью, при этом вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени.

70. Способ ингибирования роста или пролиферации клетки-мишени, включающий приведение в контакт полиспецифического антитела к TRGV9 по любому из пп. 25–57 с клеткой-мишенью, имеющей вторую мишень, присутствующую на поверхности клетки-мишени, при этом приведение в контакт происходит в присутствие Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, и при этом приведение в контакт приводит к ингибированию роста или пролиферации клетки-мишени.

71. Способ элиминации клетки-мишени у субъекта, включающий приведение в контакт полиспецифического антитела к TRGV9 по любому из пп. 25–57 с клеткой-мишенью, имеющей вторую мишень, присутствующую на поверхности клетки-мишени, при этом приведение в контакт происходит в присутствии Т-клетки, экспрессирующей TRGV9, при этом приведение в контакт приводит к элиминации клетки-мишени.

72. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиспецифического антитела к TRGV9 по любому из пп. 25–57, при этом заболевание полностью или частично вызвано клеткой-мишенью, имеющей вторую мишень, присутствующую на поверхности клетки-мишени.

73. Способ по п. 71 или п. 72, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

74. Способ по любому из пп. 71–73, отличающийся тем, что субъект представляет собой субъекта, нуждающегося в этом.

75. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 26–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой раковую клетку.

76. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 75, отличающееся тем, что

(i) раковая клетка представляют собой клетку рака надпочечников, рака анального канала, рака аппендикса, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, рака желчного пузыря, гестационной трофобластической болезни, рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, рака кишечника, рака почки, лейкоза, рака печени, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, множественной миеломы, нейроэндокринной опухоли, неходжкинской лимфомы, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака придаточной пазухи, рака кожи, саркомы мягких тканей, рака позвоночника, рака желудка, рака яичек, рака горла, рака щитовидной железы, рака матки, рака эндометрия, рака влагалища или рака вульвы;

(ii) вторая мишень представляет собой ангиопоэтин, BCMA, CD19, CD20, CD22, CD25 (IL2-R), CD30, CD33, CD37, CD38, CD52, CD56, CD123 (IL-3R), cMET, DLL/Notch, EGFR, EpCAM, FGF, FGF-R, GD2, HER2, мезотелин,

нектин-4, PAP, PDGFRα, PSA, PSA3, PSMA, RANKL, SLAMF7, STEAP1, TARP, TROP2, VEGF, или VEGF-R; и/или

(iii) вторая мишень представляет собой CEA, незрелый рецептор ламинина, TAG-72, E6 HPV, E7 HPV, BING-4, активируемый кальцием хлоридный канал 2, циклин-B1, 9D7, EpCAM, EphA3, Her2/neu, теломеразу, мезотелин, SAP-1, сурвивин, антиген семейства BAGE, антиген семейства CAGE, антиген семейства GAGE, антиген семейства MAGE, антиген семейства SAGE, антиген семейства XAGE, NY-ESO-1/LAGE-1, PRAME, SSX-2, мелан-A, MART-1, Gp100, pmel17, тирозиназу, TRP-1, TRP-2, полипептид P, MC1R, простатспецифический антиген, β-катенин, или BRCA1.

77. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 75, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD123.

78. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 75, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD33.

79. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 75, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой BCMA.

80. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 75, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой PSMA.

81. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой T-клетку.

82. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 81, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CDR3, CD16, CD17, CD18, CD20, CD21, CD23, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32b, CD35, CD37, CD38, CD39, CD43, CD44, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60a, CD62L, CD63, CD68, CD69, CD70, CD71, CD73, CD74, CD75S, CD80, CD81, CD82, CD84, CD85A, CD85J, CD86, CD87, CD92,

CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD99R, CD100, CD101, CD102, CD103, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD119, CD120a, CD120b, CD121a, CD121b, CD122, CD124, CD126, CD127, CD128, CD129, CD130, CD132, CD134, CD137, CD146, CD147, CD148, CD150, CD152, CD153, CD154, CD156b, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD158e1/e2, CD158f, CD158g, CD158h, CD158i, CD158j, CD158k, CD159a, CD160, CD161, CD162, CD164, CD172g, CD178, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CDw198, CDw199, CD205, CD210a, CDw210b, CD212, CD215, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD229, CD230, CD231, CD244, CD245, CD246, CD247, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD267, CD268, CD270, CD272, CD273, CD274, CD275, CD277, CD278, CD279, CD283, CD288, CD289, CD290, CD294, CD295, CD296, CD298, CD300a, CD300c, CD300e, CD305, CD306, CD307c, CD314, CD316, CD317, CD319, CD321, CD328, CD351, CD352, CD352, CD354, CD355, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, или CD363.

83. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 81, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой TRBC1.

84. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой B-клетку.

85. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 84, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD2, CD5, CD6, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD29, CD30, CD31, CD32a, CD32b, CD35, CD37, CD38, CD39, CD40, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49b, CD49c, CD49d, CD50, CD52, CD53, CD54, CD55, CD58, CD60a, CD62L, CD63, CD68, CD69, CD70, CD72, CD73, CD74, CD75, CD75S, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85E, CD85I, CD85J, CD86, CD92, CD95, CD97, CD98, CD99, CD100, CD102, CD108, CD119, CD120a, CD120b, CD121b, CD122, CD124, CD125, CD126, CD130, CD132, CD137, CD138, CD139, CD147, CD148, CD150, CD152, CD162, CD164, CD166, CD167a, CD170, CD171, CD175, CD175s, CD180, CD184,

CD185, CD192, CD196, CD197, CD200, CD205, CD201a, CDw210b, CD212, CD213a1, CD213a2, CD 215, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD224, CD225, CD226, CD227, CD229, CD230, CD232, CD252, CD252, CD254, CD255, CD256, CD257 CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD267-270, CD272, CD274, CD275, CD277, CD279, CD283, CD289, CD290, CD295, CD298, CD300, CD300c, CD305, CD306, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e, CD314, CD215, CD316, CD317, CD319, CD321, CD327, CD328, CD329, CD338, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD356, CD357, CD358, CD360, CD361, CD362 или CD363.

86. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по п. 84, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой BCMA.

87. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой дендритную клетку.

88. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 87, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD11b, CD11c, CD16, CD17, CD18, CD19, CD21, CD23, CD29, CD33, CD35, CD36, CD38, CD39, CD40, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD48, CD49d, CD49e, CD58, CD64a, CD68, CD73, CD74, CD80, CD81, CD83, CD84, CD85A, CD85D, CD85E, CD85G, CD85J, CD86, CD88, CD97, CD101, CD116, CD120a, CD120b, CD123, CD139, CD148, CD150, CD156b, CD157, CD167, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD180, CD184, CD185, CD193, CD196, CD197, CD200, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CDw210b, CD213a1, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD227, CD229, CD230, CD232, CD244, CD252, CD256, CD257, CD258, CD265, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD283, CD286, CD288, CD289, CD290, CD295, CD298, CD300a, CD300c, CD300e, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD312, CD317, CD319, CD320, CD328, CD352, CD354, CD357, или CD361.

89. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на

поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой NK-клетку.

90. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 89, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD2, CD7, CD8a, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CDw12, CD16, CD18, CD25, CD26, CD27, CD29, CD30, CD31, CD32c, CD38, CD39, CD43, CD44, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49d, CD49e, CD50, CD52, CD53, CD55, CD56, CD7, CD58, CD59, CD62L, CD63, CD69, CD81, CD82, CD84, CD85C, CD85E, CD85J, CD87, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD99R, CD100, CD119, CD120a, CD120b, CD122, CD130, CD132, CD147, CD148, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD158d, CD158e1/e2, CD158f, CD158g, CD158h, CD158i, CD158j, CD158k, CD159a, CD159c, CD160, CD161, CD172g, CD178, CD183, CD185, CDw210b, CD212, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD223, CD225, CD226, CD229, CD230, CD232, CD244, CD247, CD257, CD261, CD262, CD263, CD264, CD270, CD277, CD280, CD295, CD298, CD305, CD314, CD316, CD317, CD319, CD321, CD328, CD329, CD335, CD336, CD337, CD352, CD354, CD355, CD357, CD360, CD361, или CD363.

91. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой стволовую клетку или предшественника стволовой клетки.

92. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 91, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD8a, CDw12, CD13, CD15, CD19, CD21, CD22, CD29, CD30, CD33, CD34, CD36, CD38, CD40, CD41, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD48, CD49b, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD53, CD55, CD64a, CD68, CD71, CD72, CD73, CD81, CD82, CD85A, CD85K, CD90, CD99, CD104, CD105, CD109, CD110, CD111, CD112, CD114, CD115, CD117, CD123, CD124, CD126, CD127, CD130, CD131, CD133, CD135, CD138, CD151, CD157, CD162, CD164, CD168, CD172a, CD173, CD174, CD175, CD175s, CD176, CD183, CD191, CD200, CD201, CD205, CD217, CD220, CD221, CD222, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD235a, CD235b, CD236,

CD236R, CD238, CD240, CD242, CD243, CD277, CD292, CDw293, CD295, CD298, CD309, CD318, CD324, CD325, CD338, CD344, CD349, или CD350.

93. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой моноцит или макрофаг.

94. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 93, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD1a, CD1b, CD1c, CD4, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD16, CD17, CD18, CD23, CD25, CD26, CD29, CD30, CD31, CD32a, CD32b, CD32c, CD33, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD44, CD45, CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RO, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD58, CD59, CD60a, CD61, CD63, CD64a, CD65, CD66, CD68, CD69, CD72, CD74, CD75, CD75S, CD80, CD81, CD82, CD84, CD85A, CD85C, CD85D, CD85E, CD85F, CD85G, CD85I, CD85J, CD85K, CD86, CD87, CD88, CD89, CD91, CD92, CD93, CD95, CD97, CD98, CD99, CD99R, CD100, CD101, CD102, CD105, CD111, CD112, CD114, CD115, CD116, CD119, CD120a, CD120b, CD121b, CD122, CD124, CD127, CD130, CD131, CD132, CD136, CD137, CD139, CD141, CD142, CD143, CD147, CD148, CD153, CD155, CD156a, CD156b, CD156c, CD157, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172a, CD172b, CD180, CD181, CD182, CD184, CD185, CD191, CD192, CD194, CD195, CDw198, CD24, CD205, CD206, CD209, CD210a, CDw210b, CD213a1, CD213a2, CD217, CD220, CD221, CD222, CD224, CD226, CD227, CD230, CD232, CD244, CD252, CD256, CD257, CD258, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD267, CD268, CD270, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD280, CD281, CD282, CD284, CD286, CD288, CD289, CD295, CD297, CD298, CD300a, CD300c, CD300e, CD301, CD302, CD305, CD306, CD312, CD214, CD315, CD317, CD319, CD321, CD328, CD329, CD338, CD351, CD352, CD352, CD354, CD357, CD358, CD360, CD361, или CD362.

95. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на

поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой гранулоцит.

96. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 95, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD11a, CD11b, CD11c, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD16, CD16b, CD17, CD18, CD23, CD24, CD29, CD31, CD32a, CD32b, CD32c, CD33, CD35, CD37, CD43, CD44, CD45, CD45RB, CD45RO, CD46, CD47, CD50, CD53, CD55, CD58, CD59, CD60a, CD62L, CD63, CD64a, CD65, CD65s, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD68, CD69, CD75S, CD82, CD85A, CD85D, CD85K, CD87, CD88, CD89, CD92, CD93, CD95, CD97, CD98, CD100, CD101, CD107a, CD107b, CD114, CD116, CD119, CD120a, CD120b, CD123, CD125, CD130, CD131, CD132, CD139, CD141, CD147, CD148, CD153, CD156a, CD156b, CD157, CD162, CD170, CD171, CD172a, CD177, CD178, CD181, CD182, CD183, CD192, CD193, CD195, CD203c, CD217, CD218a, CD218b, CD220, CD221, CD222, CD230, CD232, CD244, CD256, CD257, CD258, CD261, CD262, CD263, CD264, CD268, CD270, CD274, CD275, CD281, CD282, CD289, CD290, CD294, CD295, CD298, CD302, CD305, CD312, CD314, CD321, CD328, CD329, CD352, CD354, CD360, или CD362.

97. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой тромбоцит.

98. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 97, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD9, CD17, CD18, CD23, CD29, CD31, CD32a, CD32b, CD36, CD41, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD46, CD47, CD62P, CD63, CD69, CD82, CD84, CD98, CD99, CD107a, CD107b, CD109, CD110, CD111, CD112, CD114, CD140a, CD141, CD147, CD148, CD151, CD165, CD194, CD226, CD295, CD298, или CD321.

99. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой эритроцит.

100. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 99, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD35, CD36, CD44, CD47, CD49e, CD55, CD58, CD59, CD75S, CD99, CD108, CD111, CD139, CD147, CD173, CD176, CD233, CD234, CD235a, CD235b, CD236, CD236R, CD238, CD239, CD240, CD241, CD242, или CD324.

101. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой эндотелиальную клетку.

102. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 101, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD9, CD10, CD13, CD17, CD29, CD30, CD31, CD32b, CD34, CD36, CD39, CD40, CD44, CD46, CD47, CD49b, CD49c, CD49d, CD4e, CD49f, CD50, CD51, CD54, CD5, CD58, CD61, CD62E, CD62P, CD63, CD71, CD73, CD74, CD75S, CD77, CD81, CD82, CD86, CD87, CD88, CD90, CD92, CD93, CD98, CD99, CD102, CD104, CD105, CD106, CD107a, CD107b, CD109, CD110, CD111, CD112, CD114, CD117, CD119, CD120a, CD120b, CD121a, CD123, CD130, CD133, CD138, CD140a, CD140b, CD141, CD142, CD143, CD144, CDw154, CD146, CD147, CD150, CD151, CD156b, CD157, CD166, CD171, CD173, CD175S, CD176, CD178, CD184, CD192, CD200, CD201, CD202b, CD206, CD209, CD213a1, CD217, CD218a, CD220, CD221, CD222, CD224, CD225, CD228, CD230, CD234, CD239, CD242, CD246, CD248, CD252, CD266, CD280. 295, CD297, CD299, CD309, CD321, CD322, или CD344.

103. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень присутствует на поверхности клетки-мишени, и при этом клетка-мишень представляет собой эпителиальную клетку.

104. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 103, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой CD1d, CD9, CD13, CD18, CD21, CD23, CD24, CD26, CD29, CD39, CD40, CD44, CD46, CD47, CD49b, CD49c, CD49e, CD49f, CD52, CD55, CD58, CD66a, CD66c, CD66e, CD66f, CD73, CD74, CD75S,

CD77, CD81, CD82, CD88. 91, CD92, CD98, CD99, CD104, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD118, CD120a, CD120b, CD124, CD129, CD133, CD136, CD137, CD138, CD141, CD142, CD143, CDw145, CD151, CD164, CD165, CD166, CD167a, CD171, CD174, CD175, CD175S, CD176, CD178, CD193, CD206, CD213a2, CD217, CD220, CD221, CD222, CD224, CD227, CD230, CD234, CD239, CD249, CD286, CD295, CD296, CD321, CD324, CD326, CD331, CD332, CD333, CD334, CD339, CD340, CD344, или CD350.

105. Полиспецифическое антитело к TRGV9 по любому из пп. 25–57 или способ по любому из пп. 69–74, отличающееся тем, что вторая мишень представляет собой патоген, необязательно при этом клетка-мишень представляет собой клетку, имеющую антиген патогена на поверхности клетки-мишени.

106. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 105, отличающееся тем, что патоген представляет собой вирус.

107. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 106, отличающееся тем, что вирус представляет собой вирус из семейства аденовирусов, аренавирусов, астровирусов, буньявирусов, калицивирусов, коронавирусов, филовирусов, флавивирусов, гепаднавирусов, гепевирусов, ортомиксовирусов, папилломавирусов, парамиксовирусов, парвовирусов, пикорнавирусов, полиомавирусов, поксвирусов, реовирусов, ретровирусов, рабдовирусов, или семейства тогавирусов.

108. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 106, отличающееся тем, что вирус представляет собой аденовирус, коронавирус, вирус Коксаки, вирус Эпштейна-Барра, вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус простого герпеса типа 2, цитомегаловирус, вирус герпеса человека типа 8, вирус иммунодефицита человека, вирус гриппа вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус папилломы человека, вирус парагриппа, полиовирус, вирус бешенства, респираторно-синцитиальный вирус, вирус краснухи или вирус ветряной оспы.

109. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 105, отличающееся тем, что патоген представляет собой бактерию.

110. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 109, отличающееся тем, что бактерия представляет собой бактерию рода *Bacillus, Bartonella, Bordetella, Borrelia, Brucella, Campylobacter, Chlamydia, Chlamydophila, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Francisella, Haemophilus, Helicobacter, Legionella, Leptospira, Listeria, Mycobacterium, Mycoplasma, Neisseria, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus, Treponema, Ureaplasma, Vibrio* или *Yersinia*.

111. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 105, отличающееся тем, что патоген представляет собой паразита.

112. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 111, отличающееся тем, что паразит является простейшим, гельминтом или эктопаразитом.

113. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 112, отличающееся тем, что

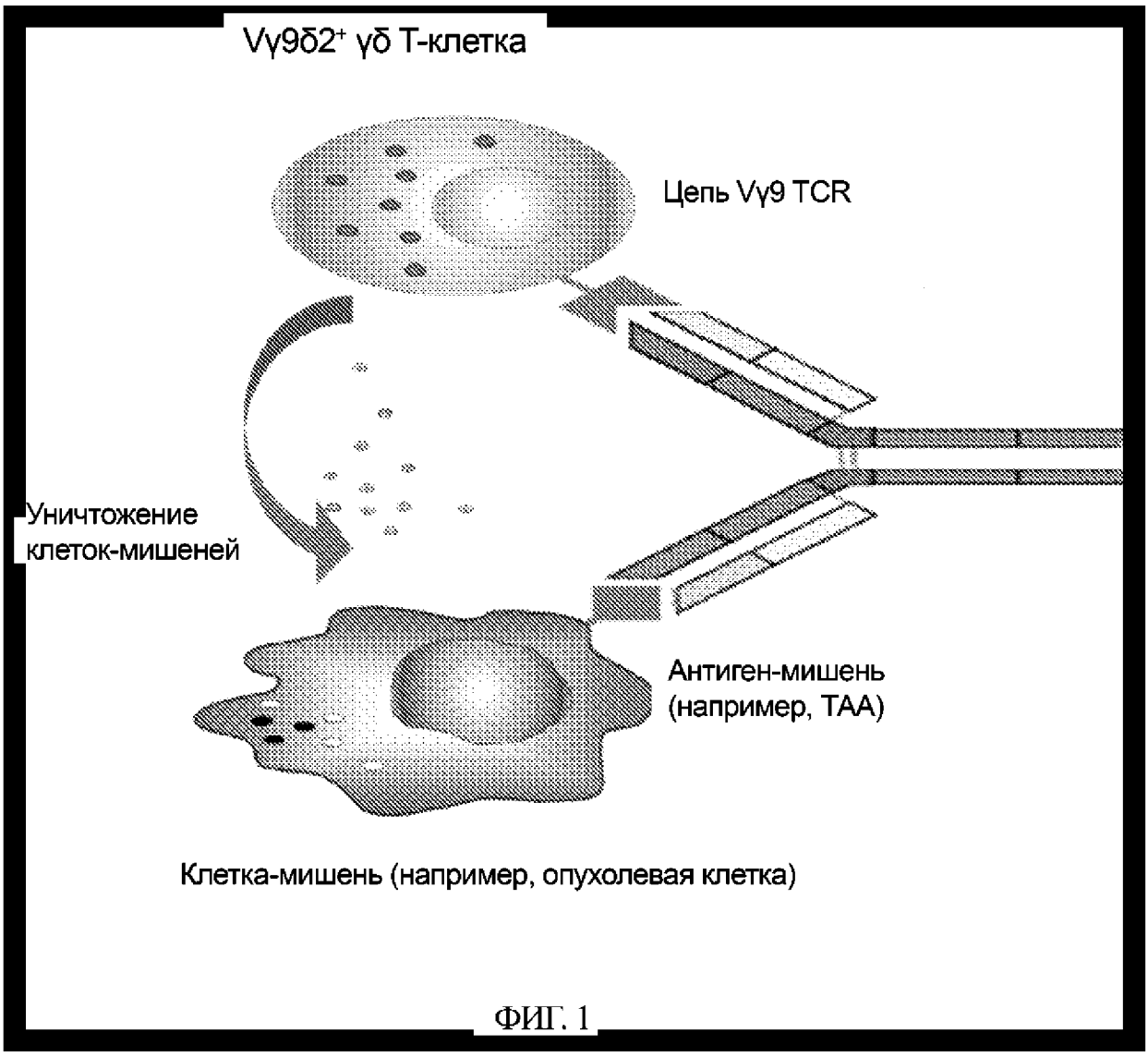
(i) простейшим является энтамеба, лямблия, лейшмания, балантидия, плазмодий или;

(ii) гельминтом является трематода, цестода, акантоцефалан или круглый червь; или

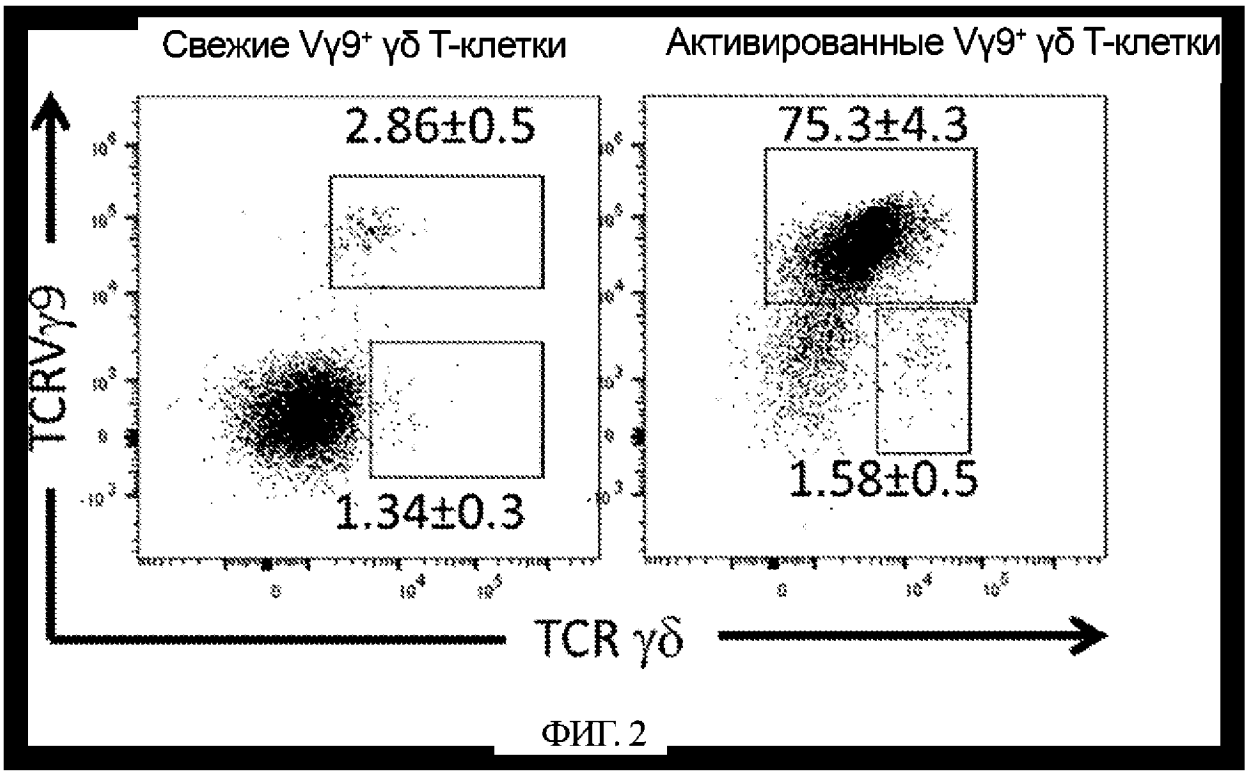
(iii) эктопаразит является членистоногим.

114. Полиспецифическое антитело к TRGV9 или способ по п. 105, отличающееся тем, что патоген вызывает инфекционное заболевание, выбранное из группы, состоящей из острого вялого миелита (AFM), анаплазмоза, сибирской язвы, бабезиоза, ботулизма, бруцеллеза, кампилобактериоза, инфекции, резистентной к карбапенемам, мягкого шанкра, инфекции, вызванной вирусом чикунгунья, хламидии, сигуатеры, инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, инфекции, вызванной *Clostridium perfringens*, грибковой инфекции кокцидиоидомикоза, коронавирусной инфекции, Covid-19 (SARS-CoV-2), болезни Крейтцфельдта, болезни Джейкоба/трансмиссивной губчатой энцефалопатии, криптоспоридиоза (крипто), циклоспориоза, лихорадки денге 1, 2, 3 или 4, дифтерии, инфекции, вызываемой кишечной палочкой/шига-токсин-продуцирующей (STEC), восточного энцефалита лошадей, геморрагической лихорадки

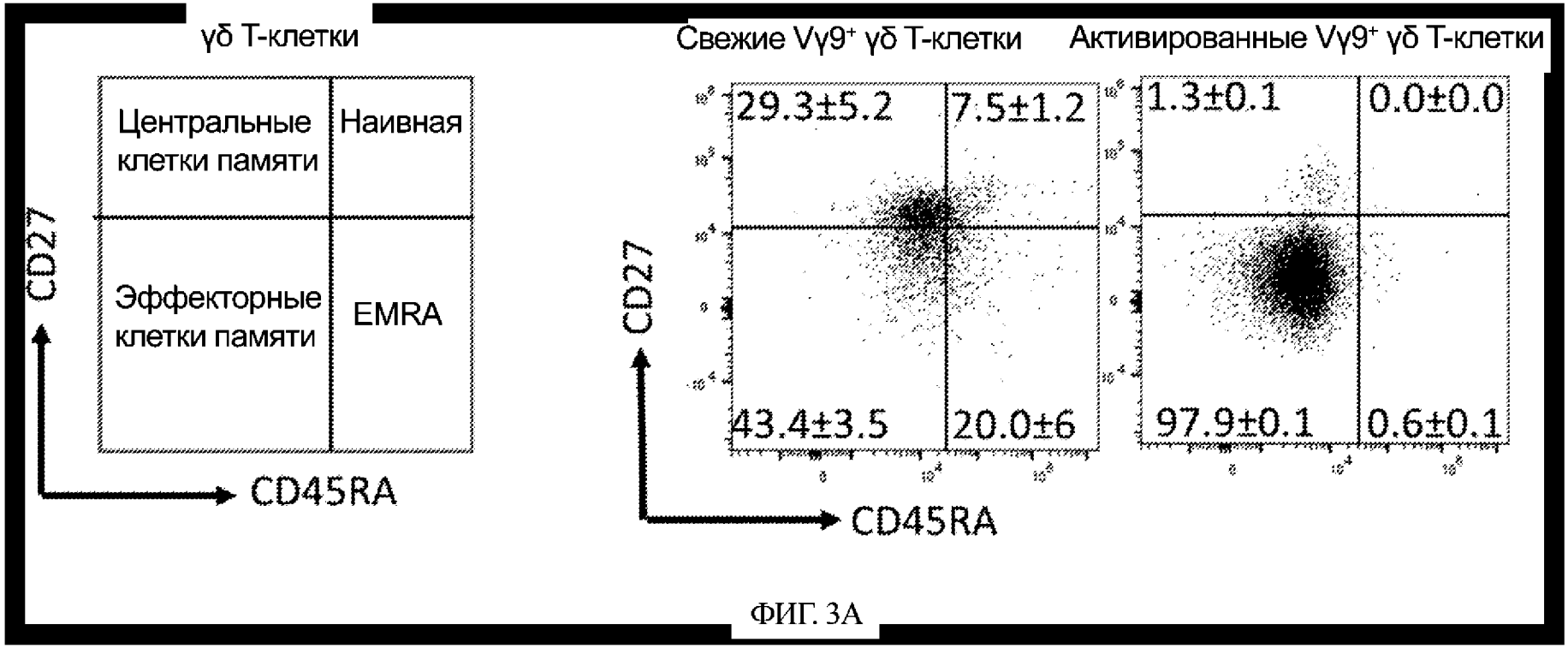
(Эбола), эрлихиоза, энцефалита, арбовируса или параинфекции, неполиомиелитного энтеровируса, энтеровируса D68 (EV-D68), лямблиоза, сапа, гонококковой инфекции, паховой гранулемы, гемофильной инфекции типа B (Hib или H-грипп), хантавирусного легочного синдрома (HPS), гемолитико-уремического синдрома (HUS), гепатита A (геп. A), гепатита B (геп. B), гепатита C (геп. C), гепатита D (геп. D), гепатита E (геп. E), герпеса, опоясывающего герпеса (опоясывающего лишая), гистоплазмоза, вируса иммунодефицита человека/СПИДа (ВИЧ/СПИД), вируса папилломы человека (ВПЧ), гриппа (инфекции, вызванной вирусом гриппа), легионеллеза (болезни легионеров), проказы (болезни Хансена), лептоспироза, листериоза (листерии), болезни Лайма, венерической лимфогранулемы (LGV), малярии, кори, мелиоидоза, менингита (вирусного), менингококковой инфекции (менингита (бактериального)), коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), эпидемического паротита, норовируса, педикулеза, воспалительного заболевания органов малого таза (PID), коклюша (стодневного кашля), чумы (бубонной, септицемической, легочной), пневмококковой инфекции (пневмонии), полиомиелита (полио), энцефалита Повассан, орнитоза, птириаза, болезней с пустулезной сыпью (оспы, оспы обезьян, коровьей оспы), ку-лихорадки, бешенства, риккетсиоза (пятнистой лихорадки Скалистых гор), краснухи (немецкой кори), сальмонеллезного гастроэнтерита (сальмонеллы), чесотки, скомбротоксикоза, сепсиса, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), шигеллезного гастроэнтерита (шигеллы), оспы, стафилококковой инфекции, устойчивой к метициллину (MRSA), стафилококкового пищевого отравления, отравления энтеротоксином B (стафилококкового пищевого отравления), стафилококковой инфекции с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA), стафилококковой инфекции, устойчивой к ванкомицину (VRSA), стрептококковой инфекции группы A (инвазивной) (стреп. A (инвазивной)), стрептококковой инфекции группы B (стреп. B), стрептококкового синдрома токсического шока STSS, сифилиса (первичного, вторичного, раннелатентного, позднелатентного, врожденного), столбняка, трихомониаза, трихонозной инфекции, туберкулеза (TB), латентного туберкулеза (LTBI), туляремии, брюшного тифа группы D, вагиноза, ветряной оспы (ветряной оспы), инфекции, вызванной холерным вибрионом (холеры), вибриоза (вызванного вибрионом), геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Эбола, геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Ласса, геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Марбург, вируса Западного Нила, желтой лихорадки, *Yersenia* и инфекции, вызванной вирусом Зика.


Vγ9δ2+ γδ Т-клетка
Цепь Vγ9 TCR
Уничтожение клеток-мишеней
Антиген-мишень (например, TAA)
Клетка-мишень (например, опухолевая клетка)

ФИГ. 1


Свежие Vγ9⁺ γδ Т-клетки
Активированные Vγ9⁺ γδ Т-клетки
2.86±0.5
1.34±0.3
75.3±4.3
1.58±0.5
TCRVγ9
TCR γδ

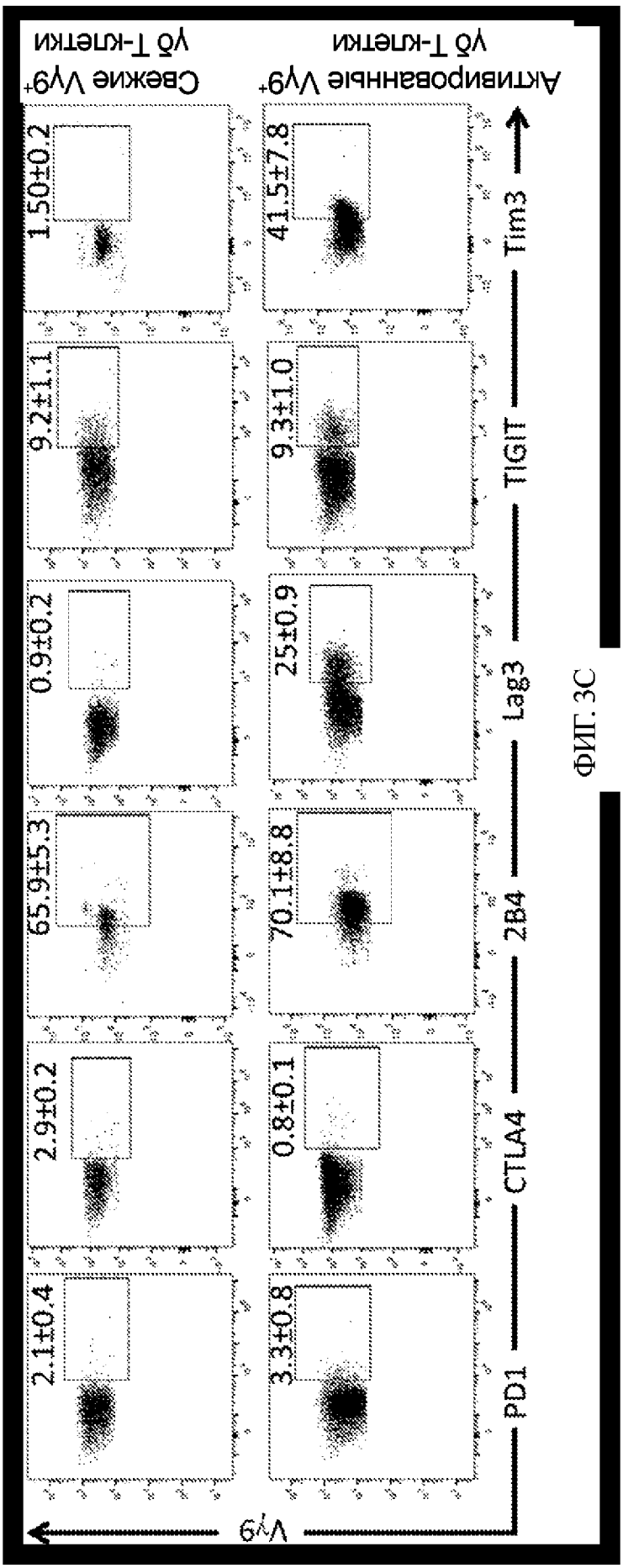
ФИГ. 2


γδ Т-клетки
Центральные клетки памяти
Наивная
Эффекторные клетки памяти
EMRA
CD27
CD45RA
Свежие Vγ9⁺ γδ Т-клетки
Активированные Vγ9⁺ γδ Т-клетки
29.3±5.2
7.5±1.2
43.4±3.5
20.0±6
1.3±0.1
0.0±0.0
97.9±0.1
0.6±0.1
CD27
CD45RA

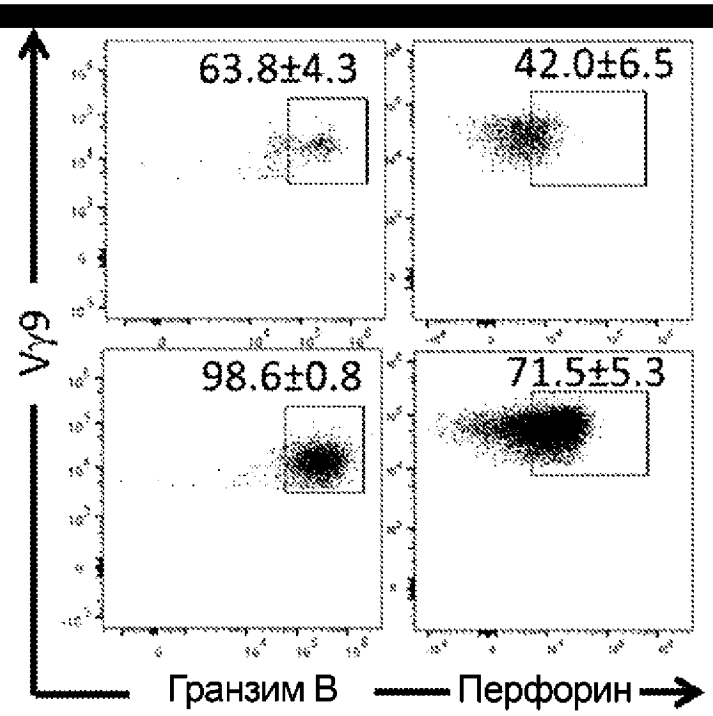
ФИГ. 3А

17.1±2.8
1.2±0.4
97.4±1.8
6.13±3.2
97.5±2.5
45.9±10
1.1±0.6
37.2±9.1
96.5±1.9
40±0.9
99.6±0.4
93.9±2
Vγ9
CD62L
CD69
CD44
CD71
CD45RO
NKG2D
Свежие Vγ9+ γδ Т-клетки
Активированные Vγ9+ γδ Т-клетки

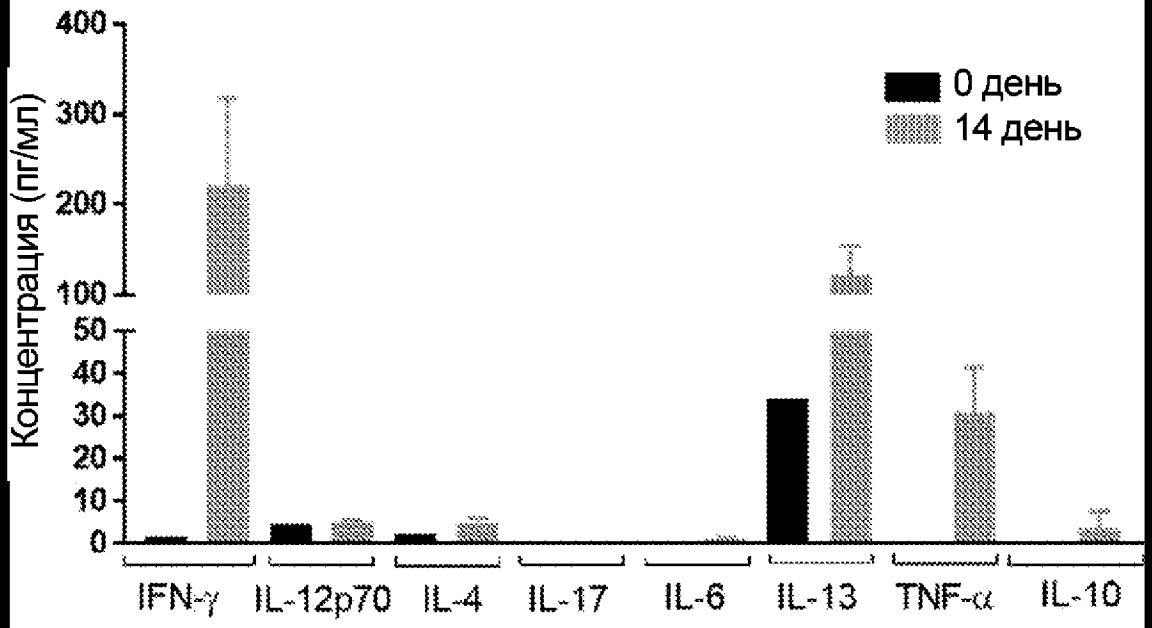
ФИГ. 3В


Свежие Vγ9+ Vδ Т-клетки
Активированные Vγ9+ Vδ Т-клетки
1.50±0.2
41.5±7.8
9.2±1.1
9.3±1.0
0.9±0.2
25±0.9
65.9±5.3
70.1±8.8
2.9±0.2
0.8±0.1
2.1±0.4
3.3±0.8
Vγ9
PD1
CTLA4
2B4
Lag3
TIGIT
Tim3

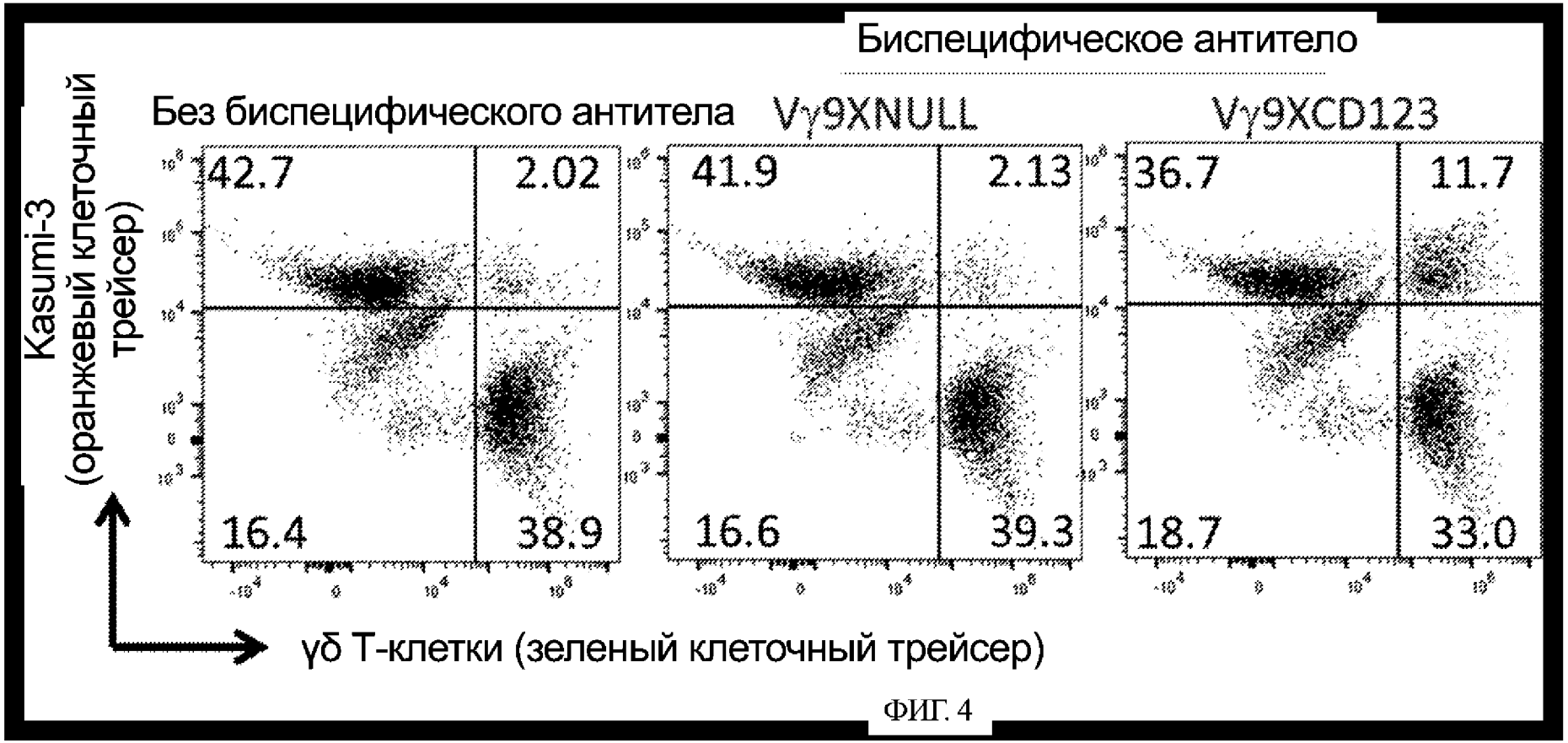
ФИГ. 3С


63.8±4.3
42.0±6.5
98.6±0.8
71.5±5.3
Vγ9
Гранзим B
Перфорин
Свежие Vγ9+ γδ T-клетки
Активированные Vγ9+ γδ T-клетки

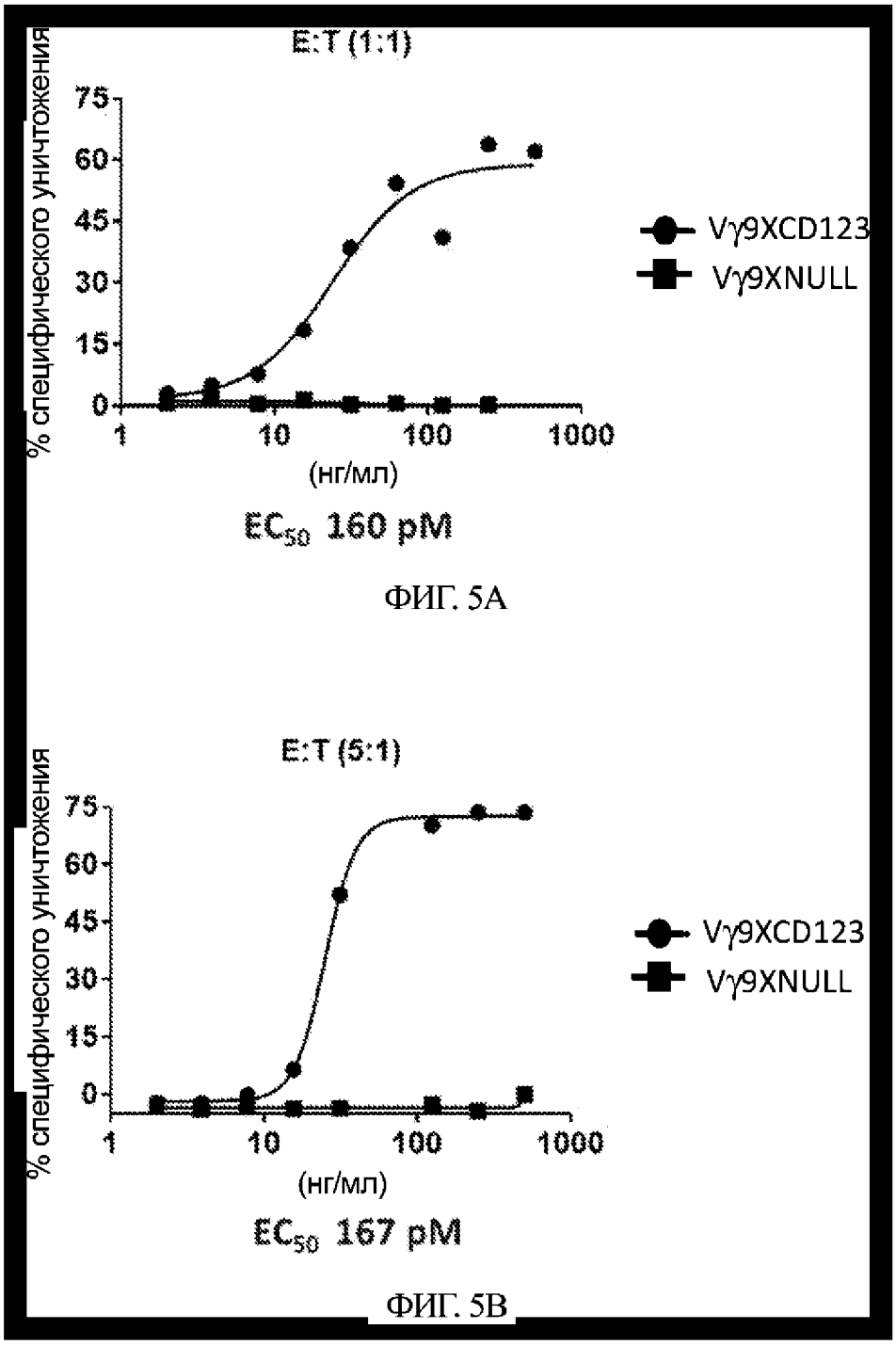
ФИГ. 3D


Концентрация (пг/мл)
400
300
200
100
50
40
30
20
10
0
0 день
14 день
IFN-γ
IL-12p70
IL-4
IL-17
IL-6
IL-13
TNF-α
IL-10

ФИГ. 3E


Биспецифическое антитело
Без биспецифического антитела
Vγ9XNULL
Vγ9XCD123
Kasumi-3 (оранжевый клеточный трейсер)
42.7
2.02
16.4
38.9
41.9
2.13
16.6
39.3
36.7
11.7
18.7
33.0
γδ Т-клетки (зеленый клеточный трейсер)

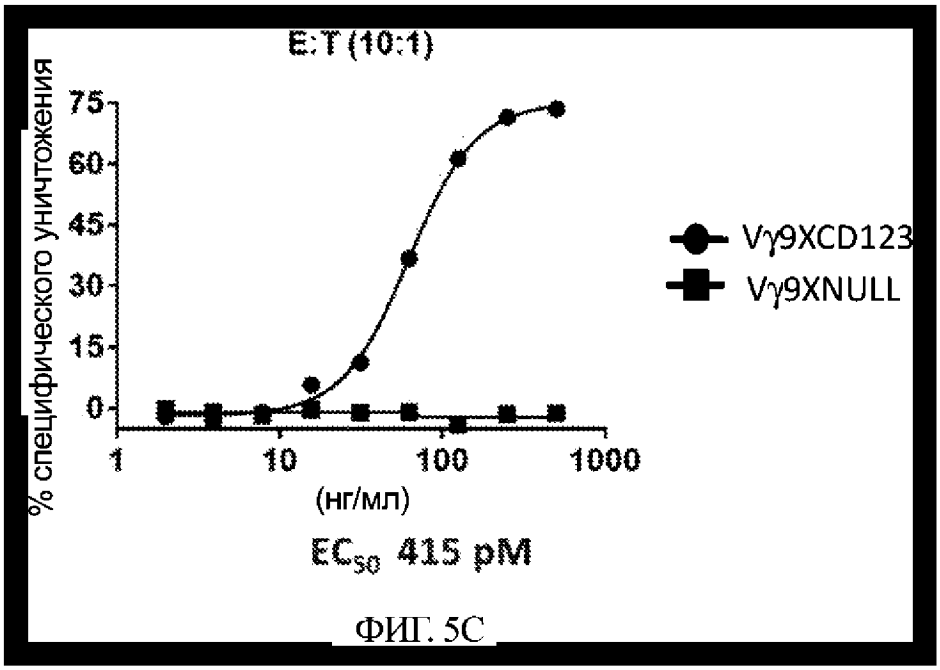
ФИГ. 4


E:T (1:1)
% специфического уничтожения
75
60
45
30
15
0
1
10
100
1000
(нг/мл)
Vγ9XCD123
Vγ9XNULL
EC50 160 pM

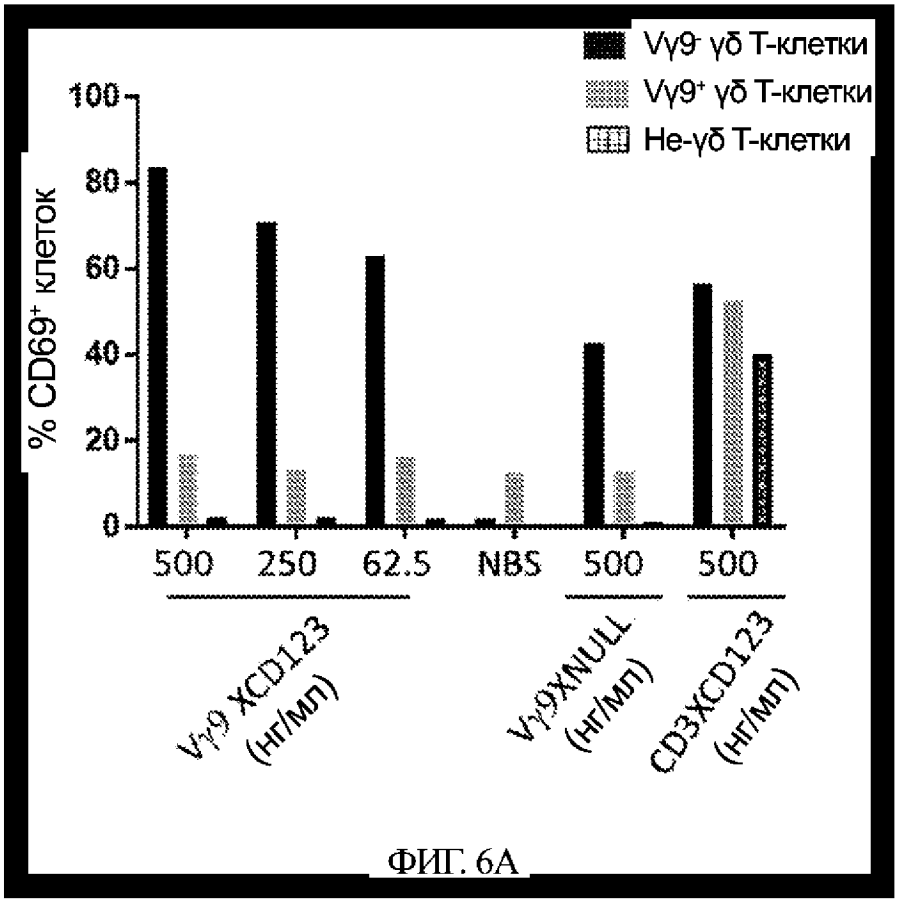
ФИГ. 5A

E:T (5:1)
% специфического уничтожения
75
60
45
30
15
0
1
10
100
1000
(нг/мл)
Vγ9XCD123
Vγ9XNULL
EC50 167 pM

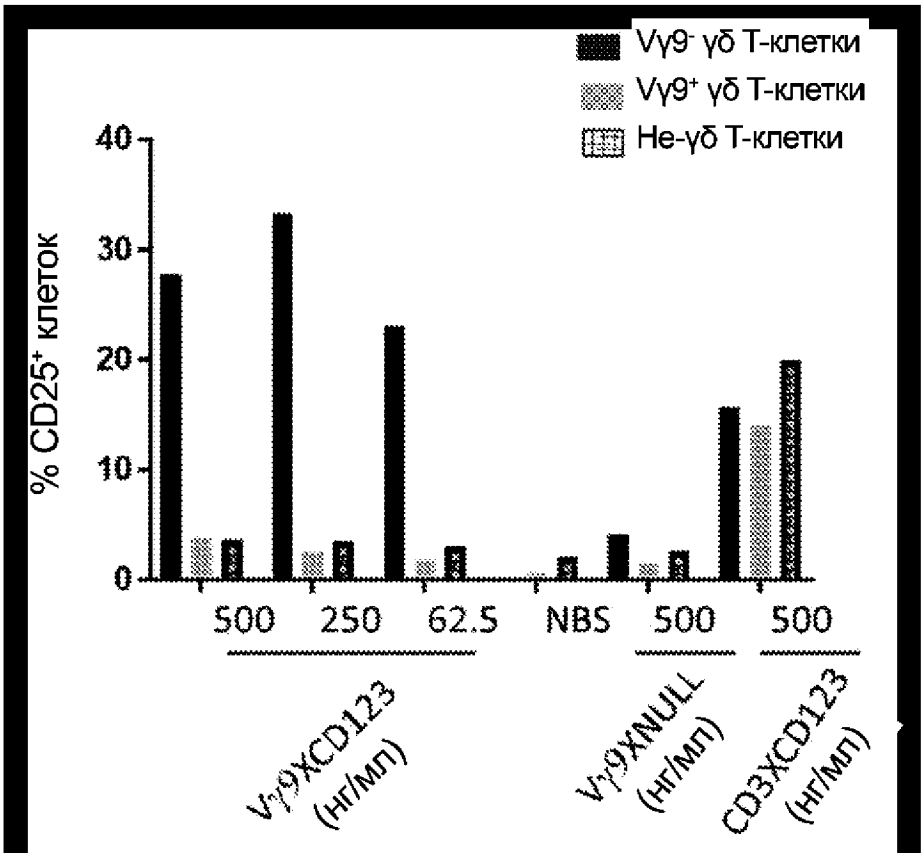
ФИГ. 5B


E:T (10:1)
% специфического уничтожения
75
60
45
30
15
0
1
10
100
1000
(нг/мл)
Vγ9XCD123
Vγ9XNULL
EC50 415 pM

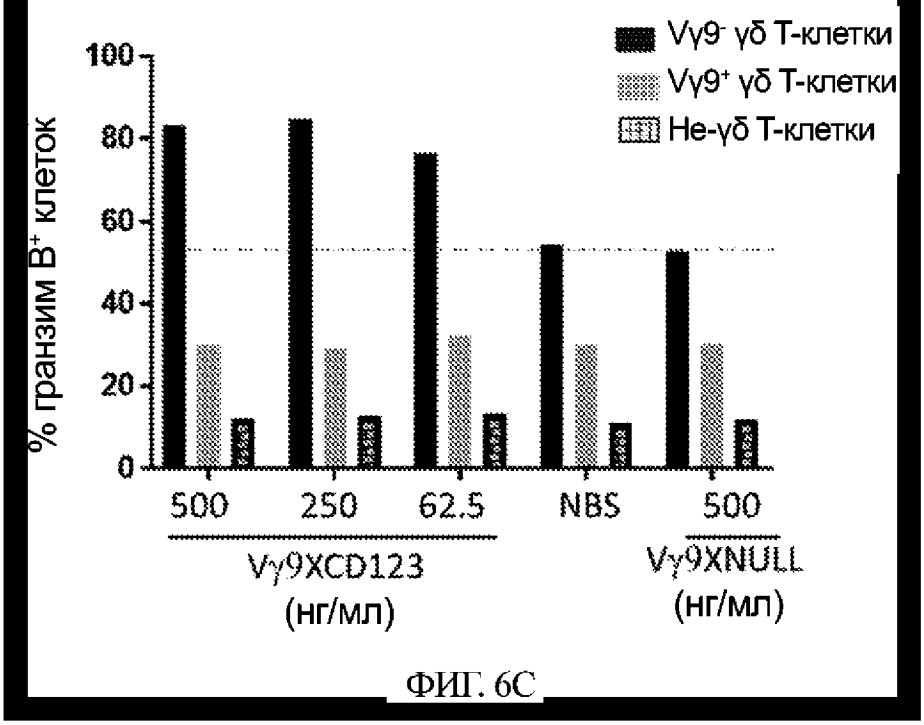
ФИГ. 5С


Vγ9- γδ Т-клетки
Vγ9+ γδ Т-клетки
Не-γδ Т-клетки
% CD69+ клеток
100
80
60
40
20
0
500
250
62.5
NBS
500
500
Vγ9 XCD123 (нг/мл)
Vγ9XNULL (нг/мл)
CD3XCD123 (нг/мл)

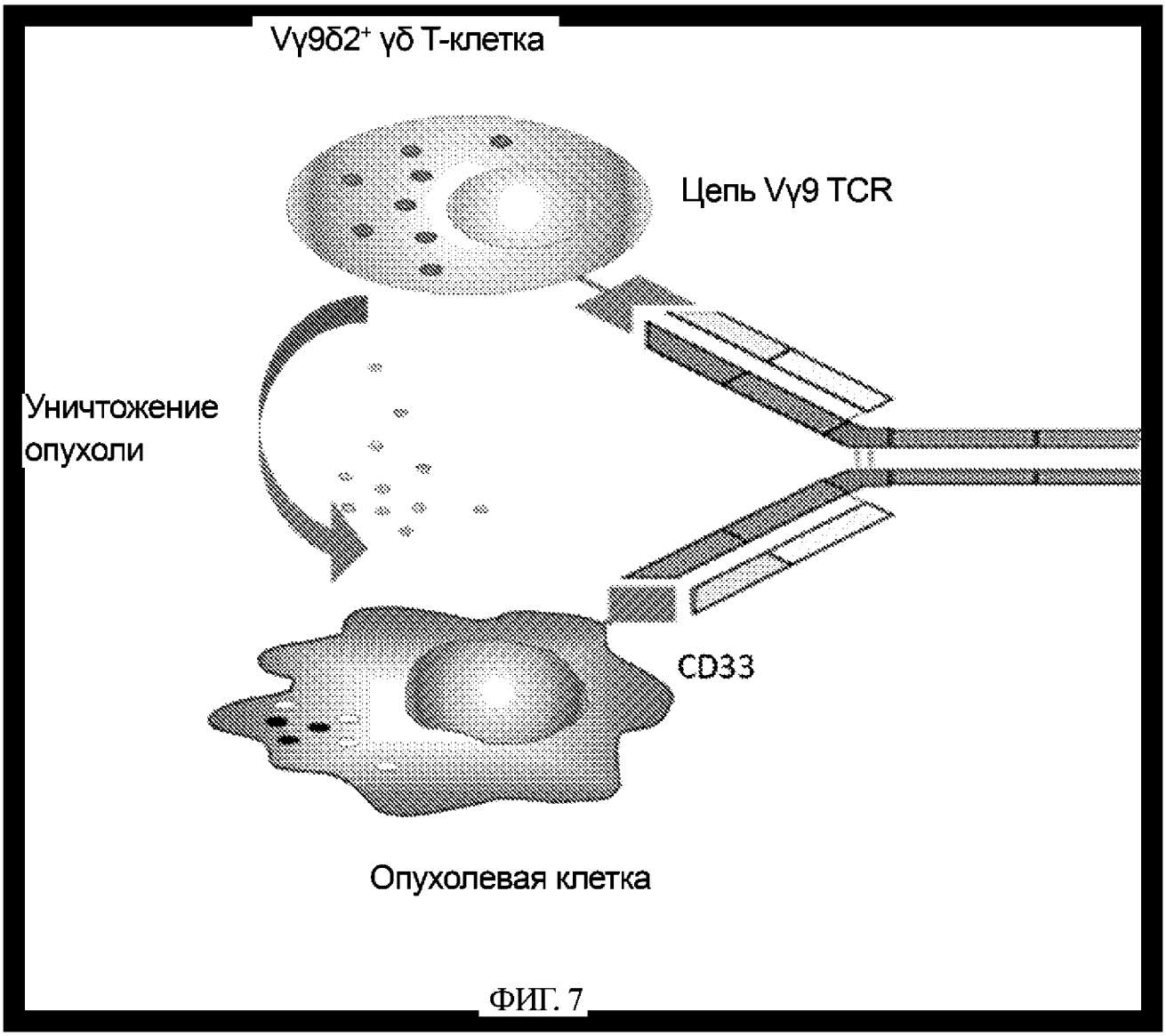
ФИГ. 6А


Vγ9- γδ Т-клетки
Vγ9+ γδ Т-клетки
Не-γδ Т-клетки
% CD25+ клеток
40
30
20
10
0
500
250
62.5
NBS
500
500
Vγ9XCD123 (нг/мл)
Vγ9XNULL (нг/мл)
CD3XCD123 (нг/мл)

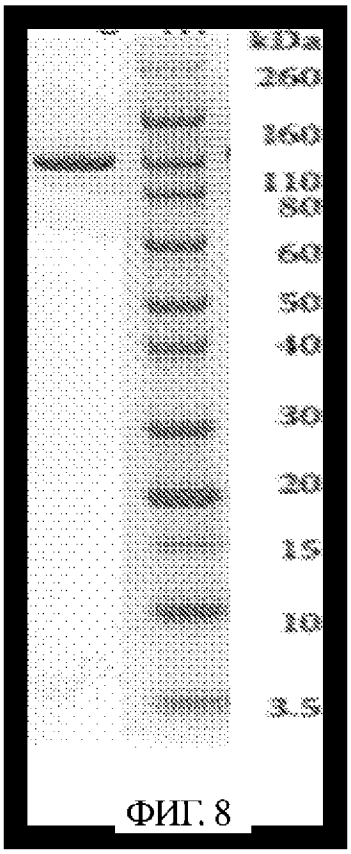
ФИГ. 6B


Vγ9- γδ Т-клетки
Vγ9+ γδ Т-клетки
Не-γδ Т-клетки
% транзим B+ клеток
100
80
60
40
20
0
500
250
62.5
NBS
500
Vγ9XCD123 (нг/мл)
Vγ9XNULL (нг/мл)

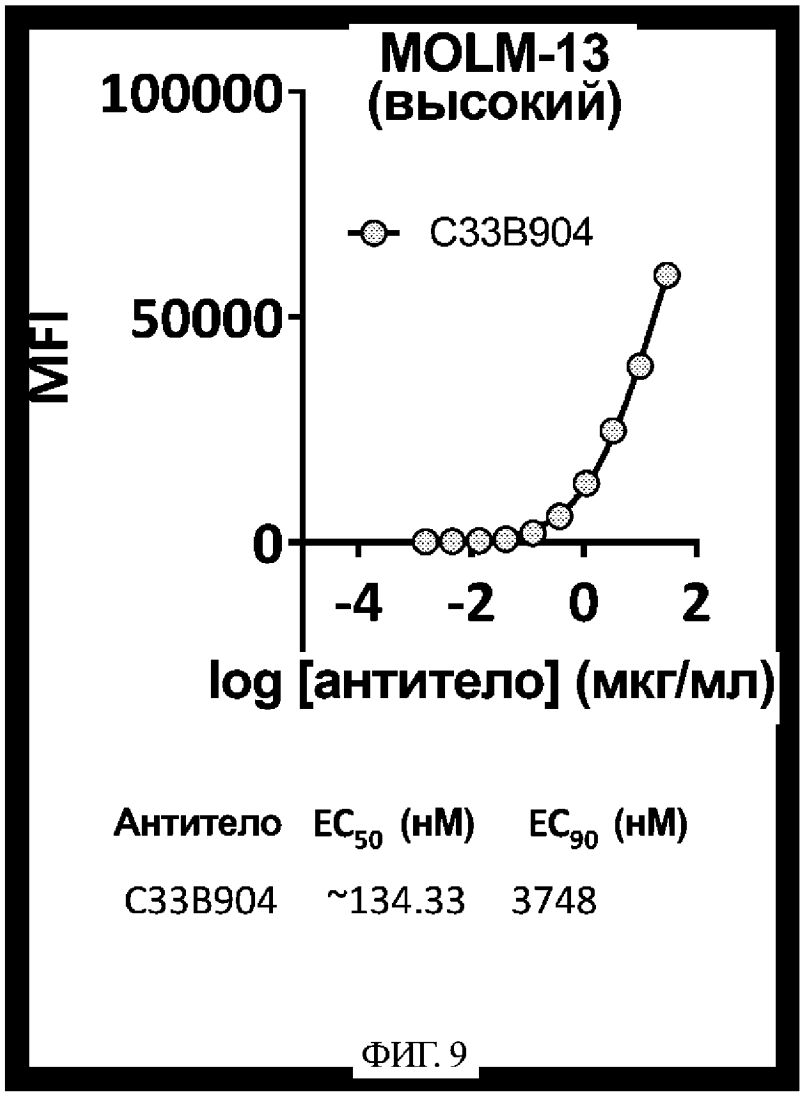
ФИГ. 6C


Vγ9δ2⁺ γδ Т-клетка
Цепь Vγ9 TCR
Уничтожение опухоли
CD33
Опухолевая клетка

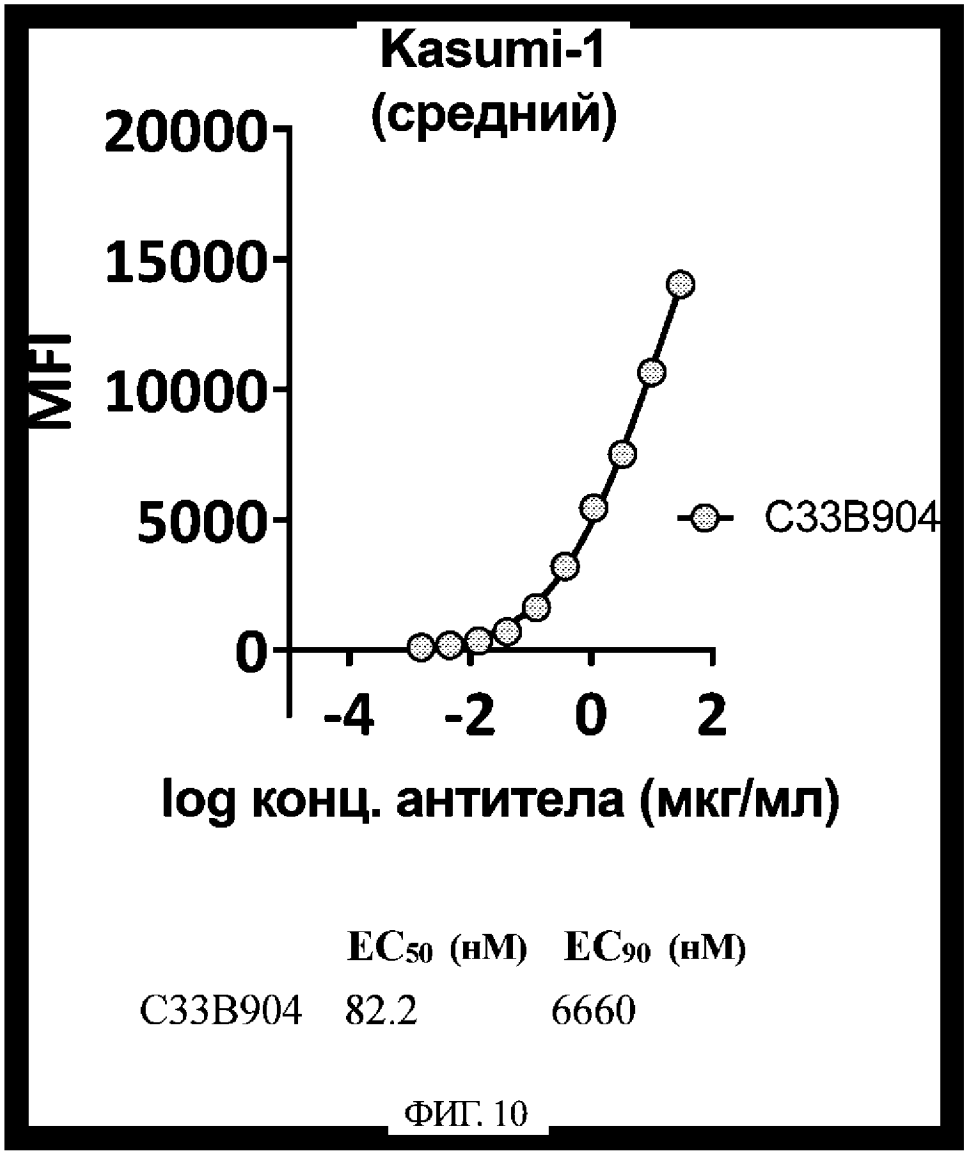
ФИГ. 7



ФИГ. 8

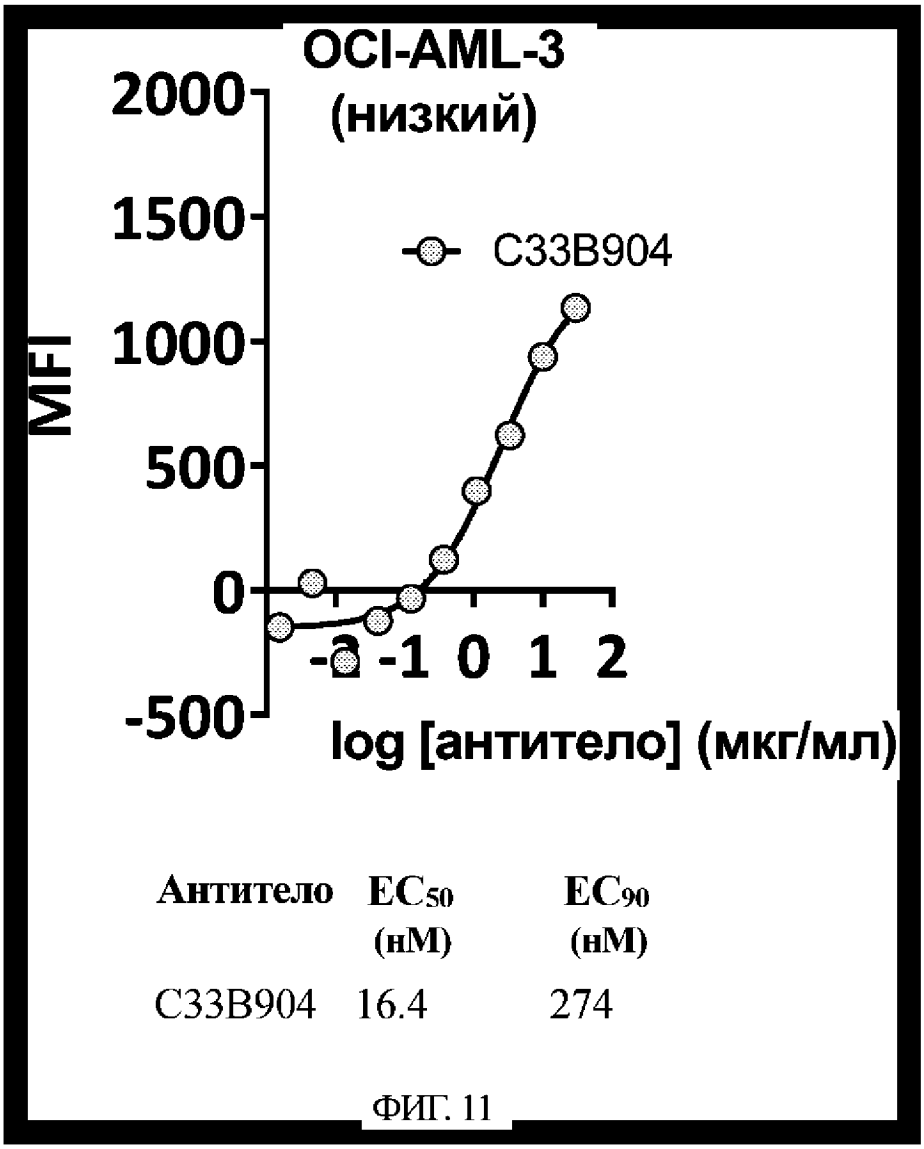

MOLM-13
(высокий)
100000
50000
0
MFI
C33B904
-4
-2
0
2
log [антитело] (мкг/мл)
Антитело EC50 (нМ) EC90 (нМ)
C33B904 ~134.33 3748

ФИГ. 9



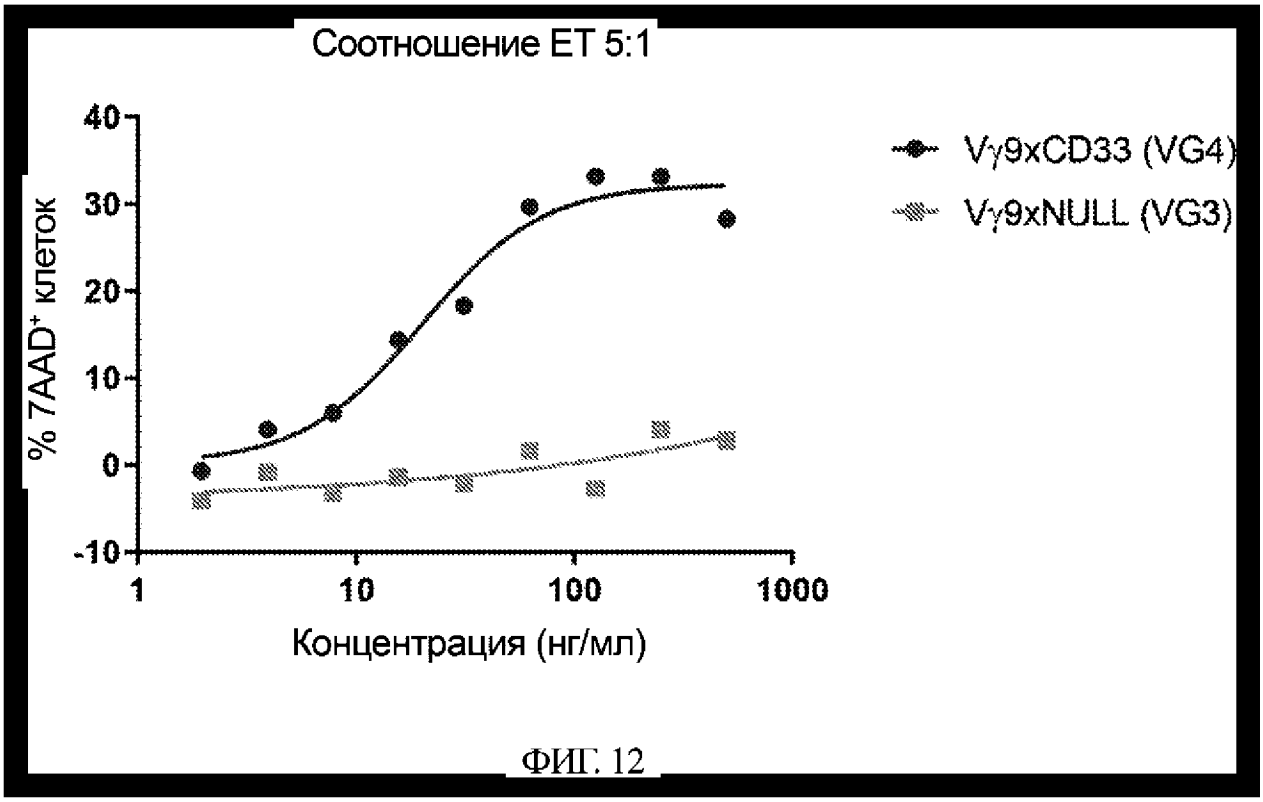
	EC_{50} (нМ)	EC_{90} (нМ)
C33B904	82.2	6660

ФИГ. 10

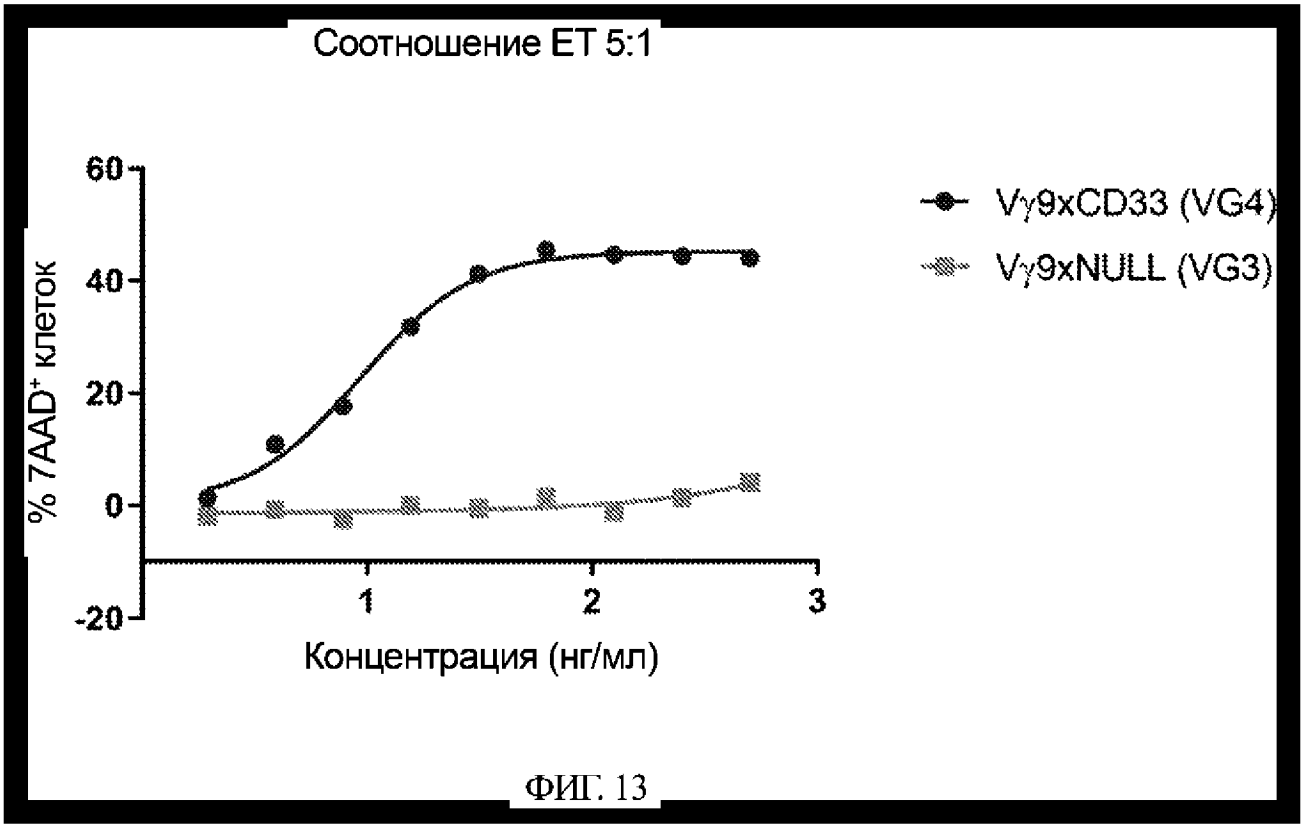


Антитело	EC_{50} (нМ)	EC_{90} (нМ)
C33B904	16.4	274

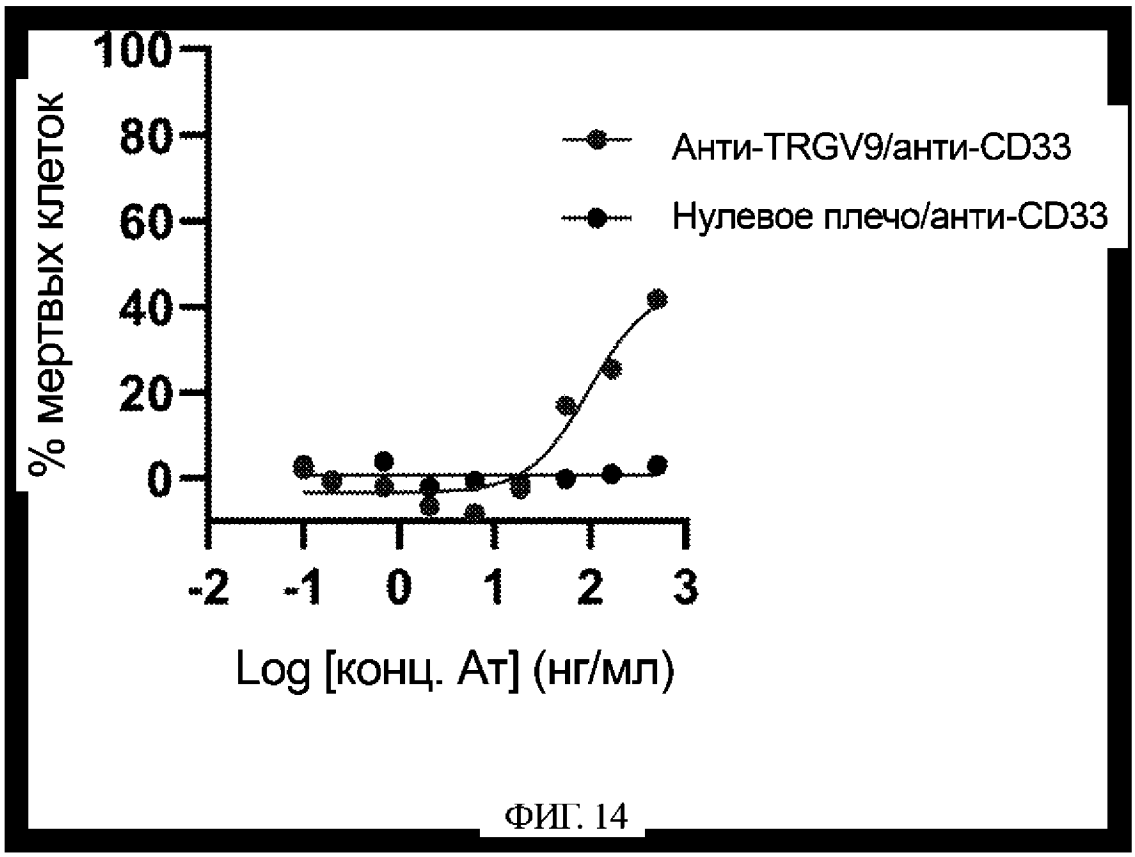
ФИГ. 11


Соотношение ЕТ 5:1
% 7AAD⁺ клеток
40
30
20
10
0
-10
1
10
100
1000
Концентрация (нг/мл)
Vγ9xCD33 (VG4)
Vγ9xNULL (VG3)

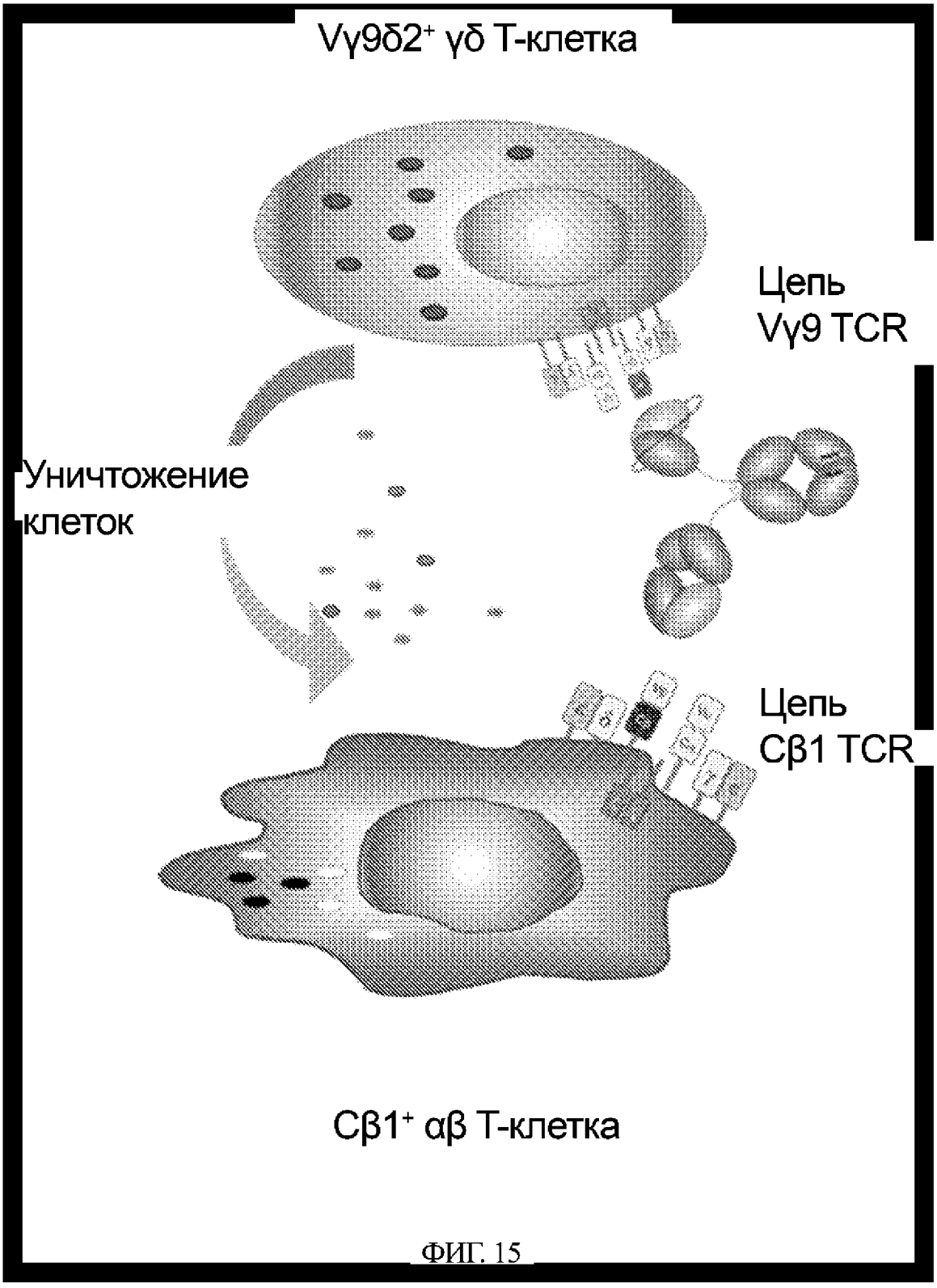
ФИГ. 12


Соотношение ЕТ 5:1
% 7AAD⁺ клеток
60
40
20
0
-20
1
2
3
Концентрация (нг/мл)
Vγ9xCD33 (VG4)
Vγ9xNULL (VG3)

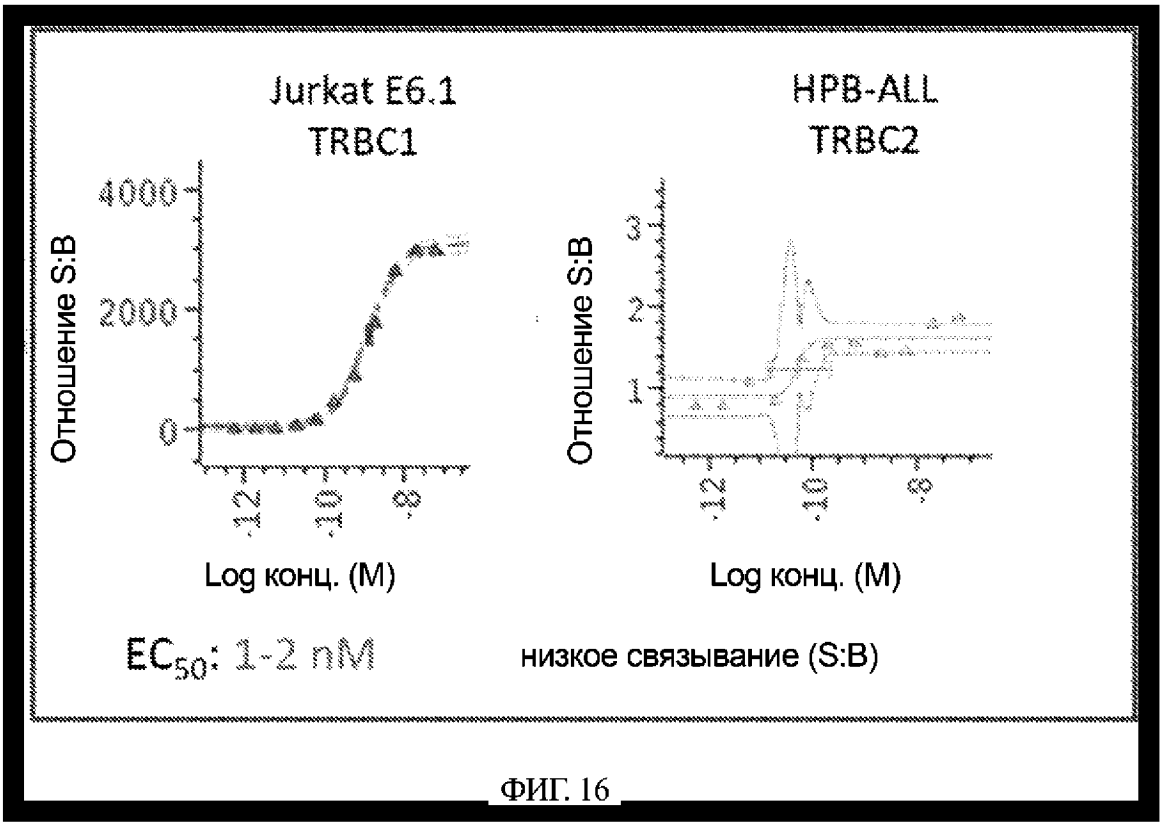
ФИГ. 13


% мертвых клеток
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
3
Log [конц. Ат] (нг/мл)
Анти-TRGV9/анти-CD33
Нулевое плечо/анти-CD33

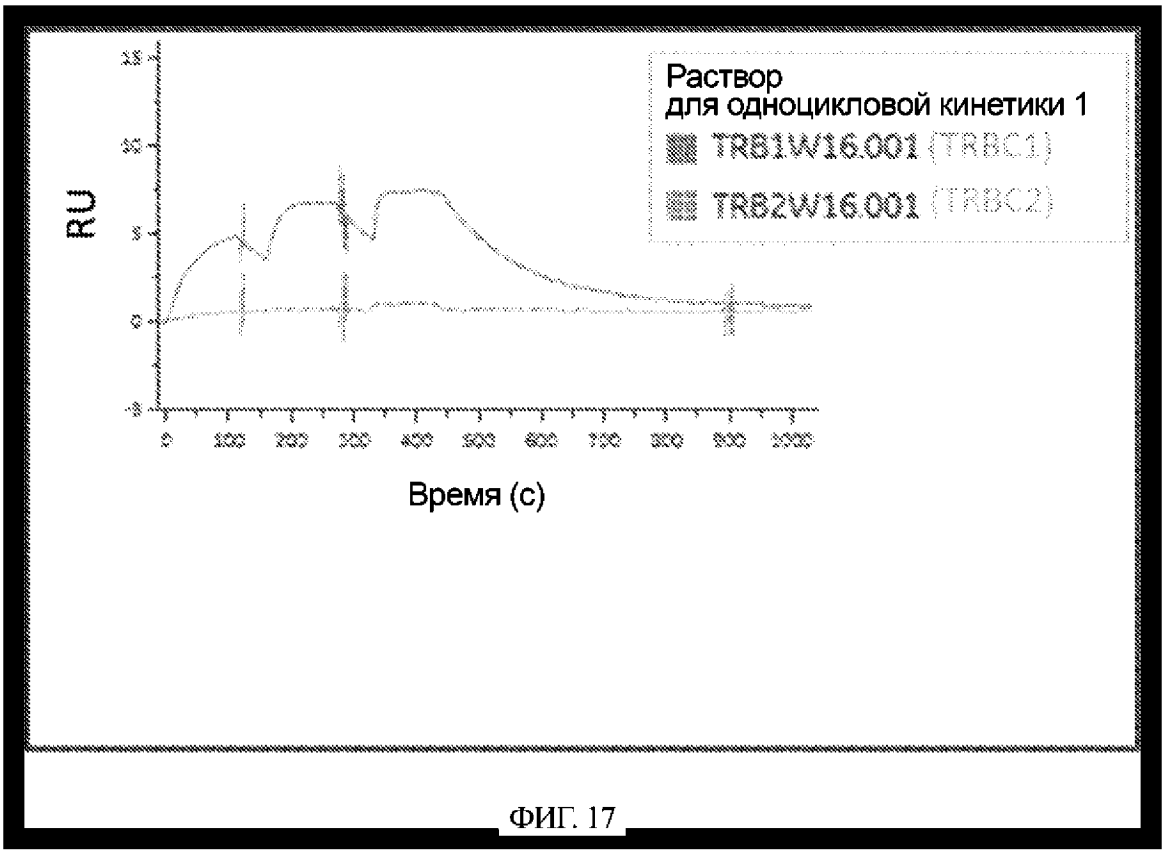
ФИГ. 14


Vγ9δ2+ γδ Т-клетка
Цепь
Vγ9 TCR
Уничтожение
клеток
Цепь
Cβ1 TCR
Cβ1+ αβ Т-клетка

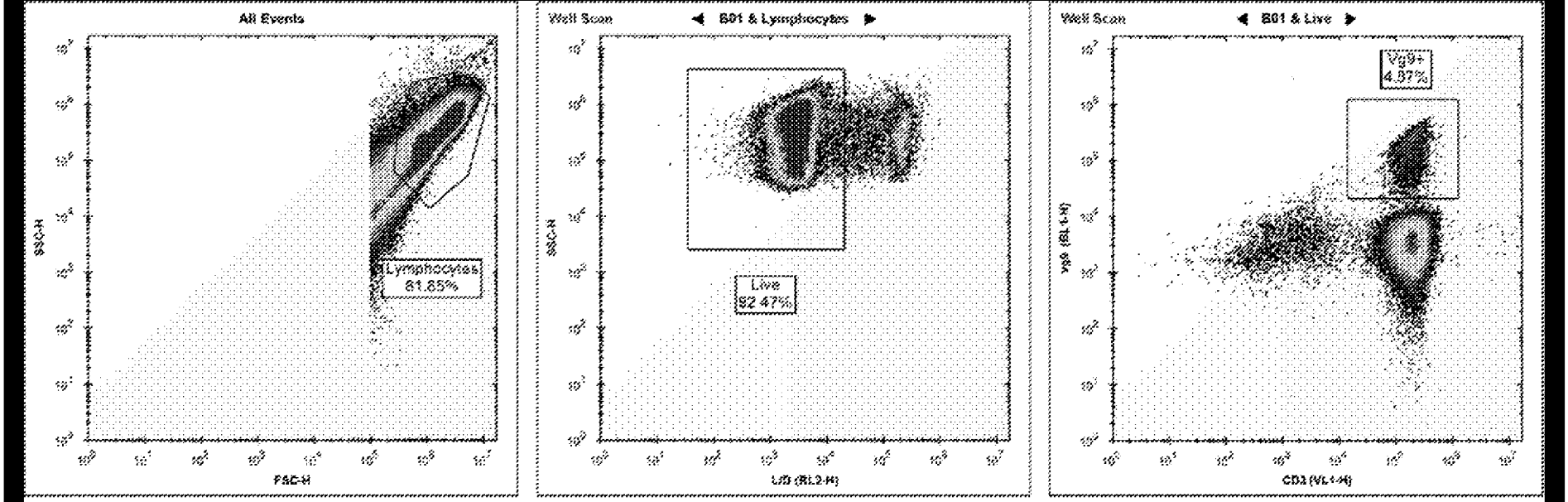
ФИГ. 15


Jurkat E6.1
TRBC1
HPB-ALL
TRBC2
Отношение S:B
4000
2000
0
-12
-10
-8
Log конц. (M)
Отношение S:B
3
2
1
-12
-10
-8
Log конц. (M)
EC50: 1-2 nM
низкое связывание (S:B)

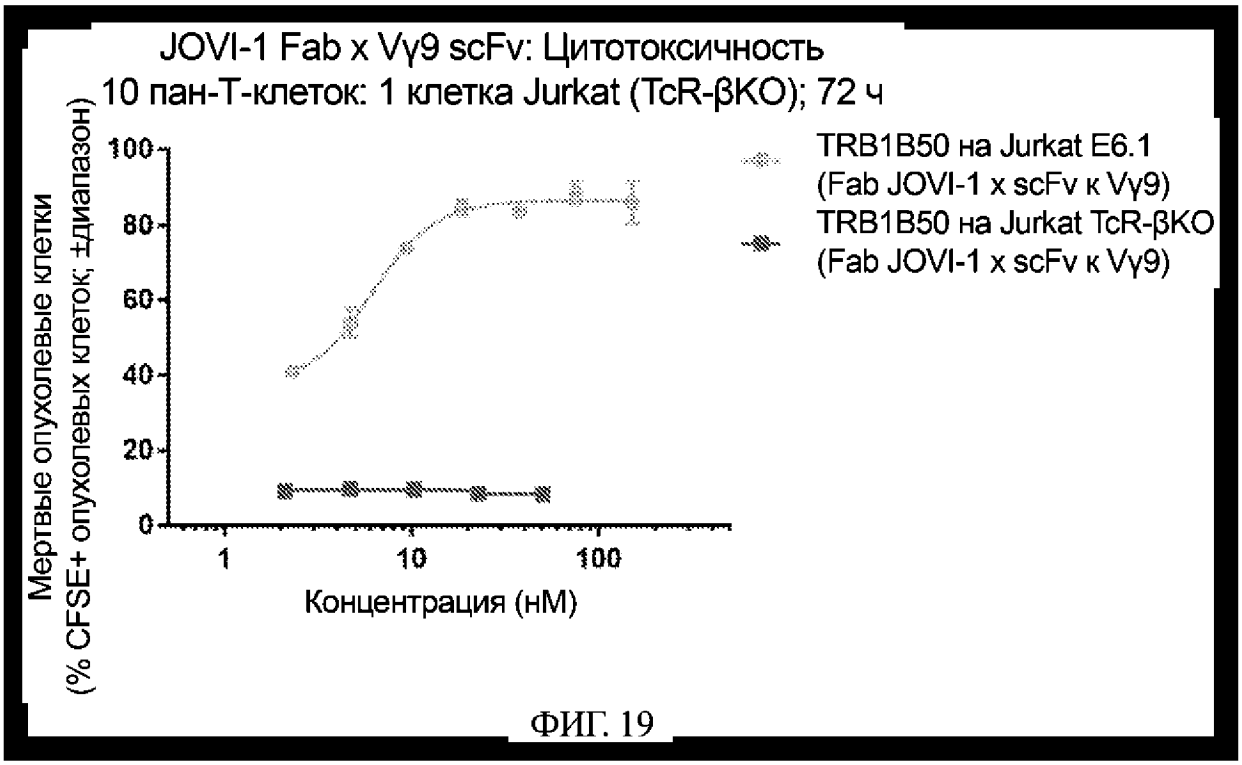
ФИГ. 16


Раствор
для одноцикловой кинетики 1
TR81W16.001 (TRBC1)
TR82W16.001 (TRBC2)
RU
Время (с)

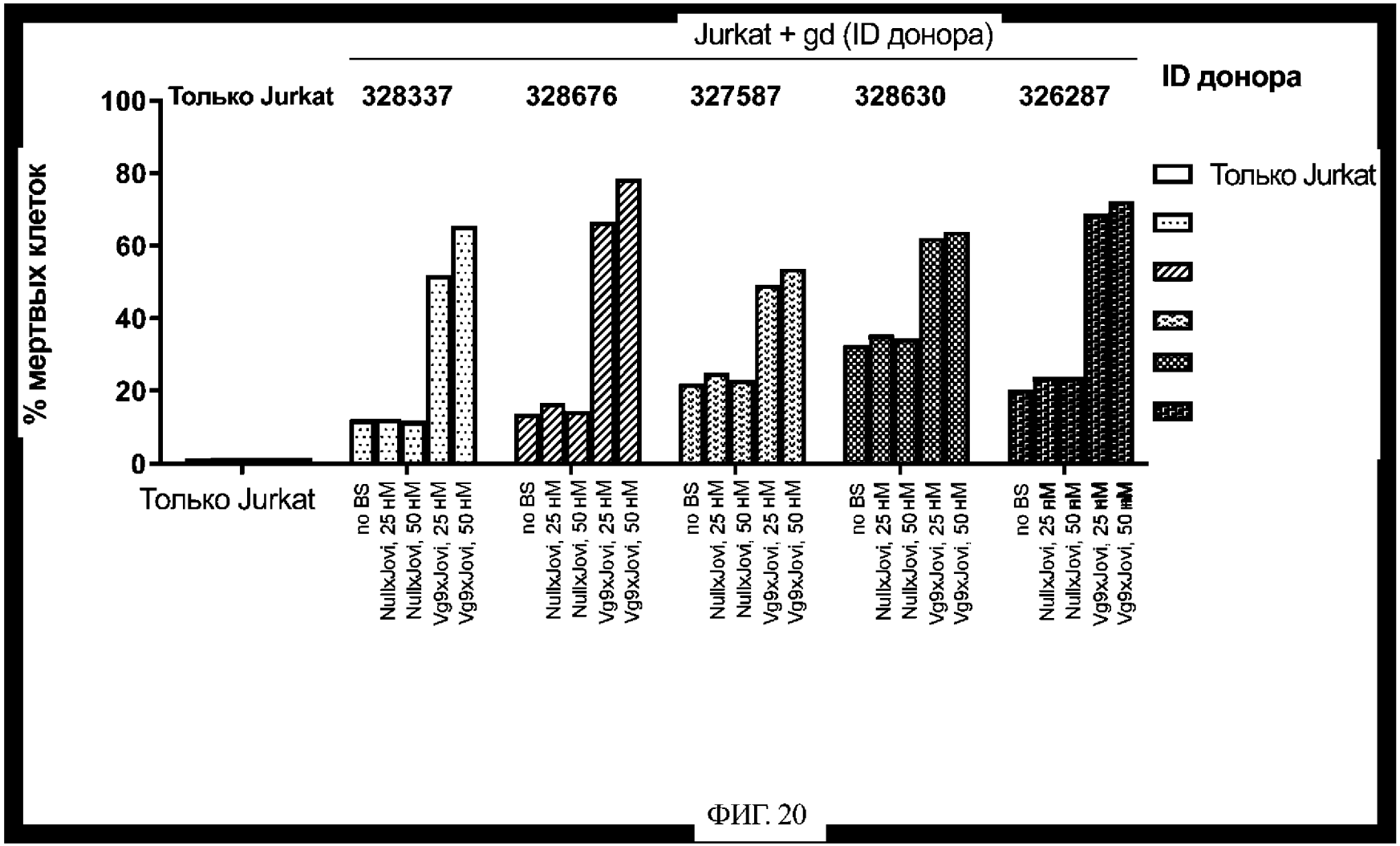
ФИГ. 17


All Events
SSC-H
FSC-H
Lymphocytes
61.65%
Well Scan
B01 & Lymphocytes
SSC-H
L/D (RL2-H)
Live
82.47%
Well Scan
B01 & Live
Vg9+
4.37%
CD3 (VL1-H)

ФИГ. 18

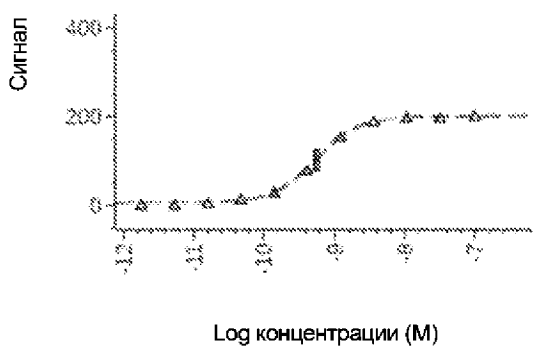

JOVI-1 Fab x Vγ9 scFv: Цитотоксичность
10 пан-Т-клеток: 1 клетка Jurkat (TcR-βKO); 72 ч
Мертвые опухолевые клетки
(% CFSE+ опухолевых клеток; ±диапазон)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
Концентрация (нМ)
TRB1B50 на Jurkat E6.1
(Fab JOVI-1 x scFv к Vγ9)
TRB1B50 на Jurkat TcR-βKO
(Fab JOVI-1 x scFv к Vγ9)

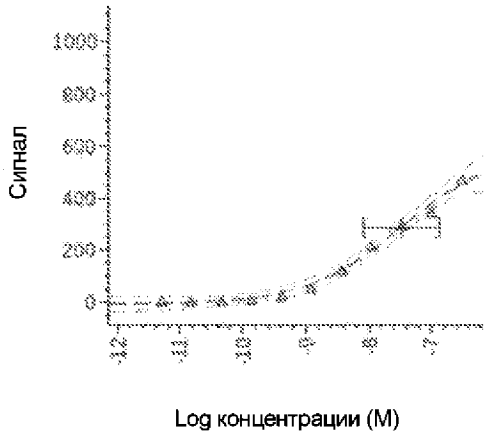
ФИГ. 19


Jurkat + gd (ID донора)
ID донора
Только Jurkat
328337
328676
327587
328630
326287
% мертвых клеток
100
80
60
40
20
0
Только Jurkat
no BS
NullxJovi, 25 нМ
NullxJovi, 50 нМ
Vg9xJovi, 25 нМ
Vg9xJovi, 50 нМ

ФИГ. 20

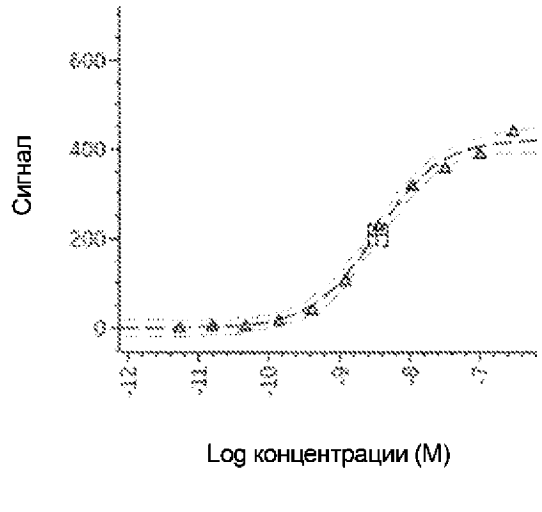
Связывание γδ Т-клеток			Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929
ID соединения	Описание	нМ EC50	BCV9B106: EC50 = 33.7 нМ
VG9B2.001	Vg9 B3 на hIgG1 AAS	0.56	

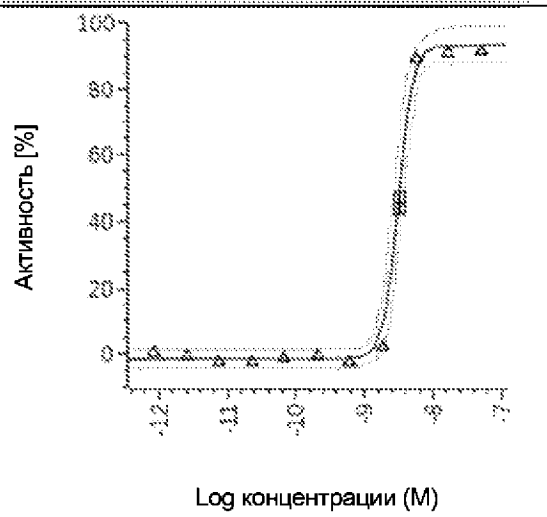




ФИГ. 21

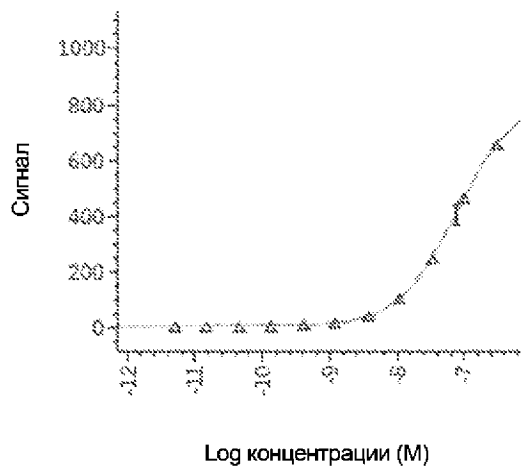
Связывание γδ Т-клеток			Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929		
Описание GDB	ID соединения	нМ EC50	Описание GDB	ID соединения	нМ EC50
HC1: VG9B420-LH-scFv; HC2 : BCMA-Fab (BCMB519-Fab)	BCV9B71.00 1	3.5	HC1: VG9B420-LH-scFv; HC2: BCMA-Fab (BCMB519-Fab)	BCV9B71.00 1	3.20

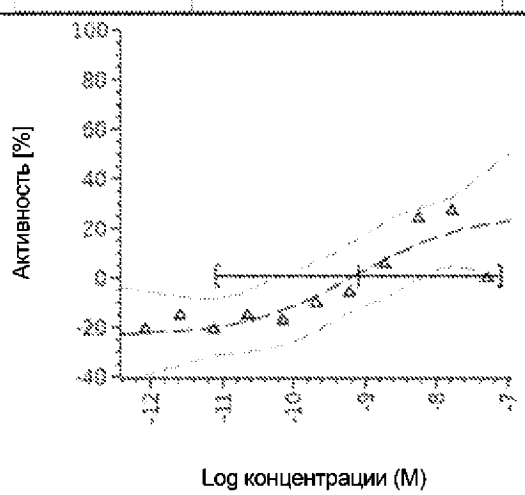




ФИГ. 22

Связывание γδ Т-клеток			Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929		
ID соединения	Описание	нМ EC50	ID соединения	Описание	нМ EC50
BCV9B100.001	VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv)	76.5	BCV9B100.001	VG9SB10SC1087_P18_D08-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv)	0.81

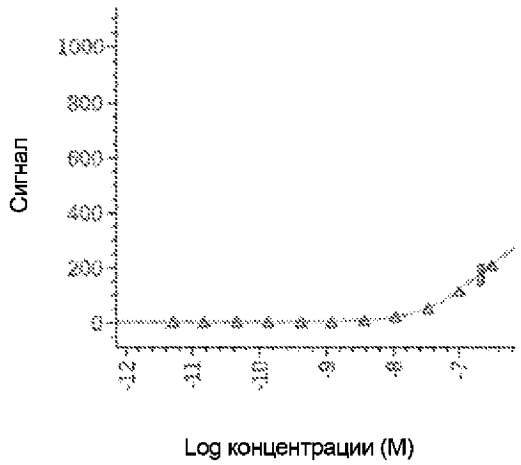




ФИГ. 23

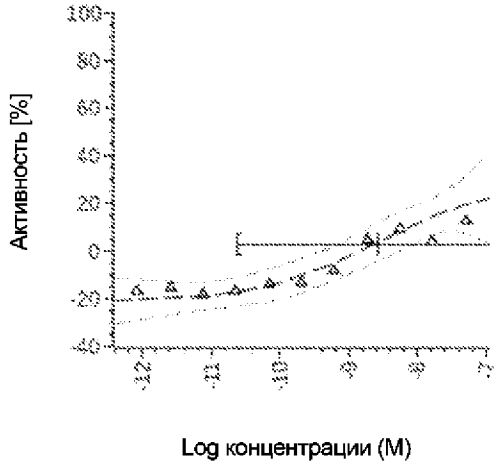
Связывание γδ Т-клеток

ID соединения	Описание	нМ EC50
BCV9B101.001	VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv)	208.8



Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929

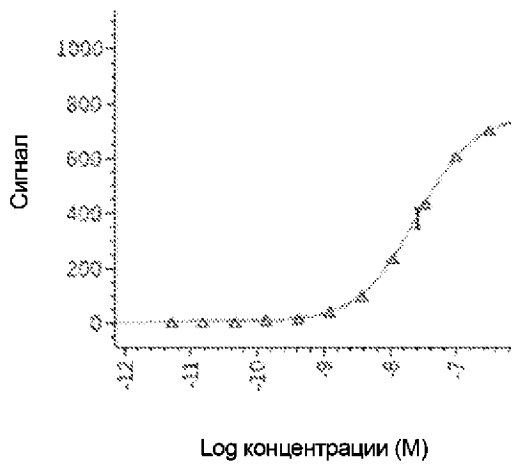
ID соединения	Описание	нМ EC50
BCV9B101.001	VG9SB10SC1087_P18_C12-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv)	2.65



ФИГ. 24

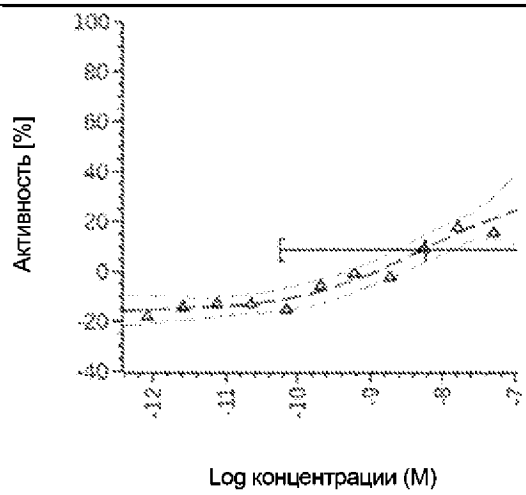
Связывание γδ Т-клеток

ID соединения	Описание	нМ EC50
BCV9B103.001	VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv)	25.2

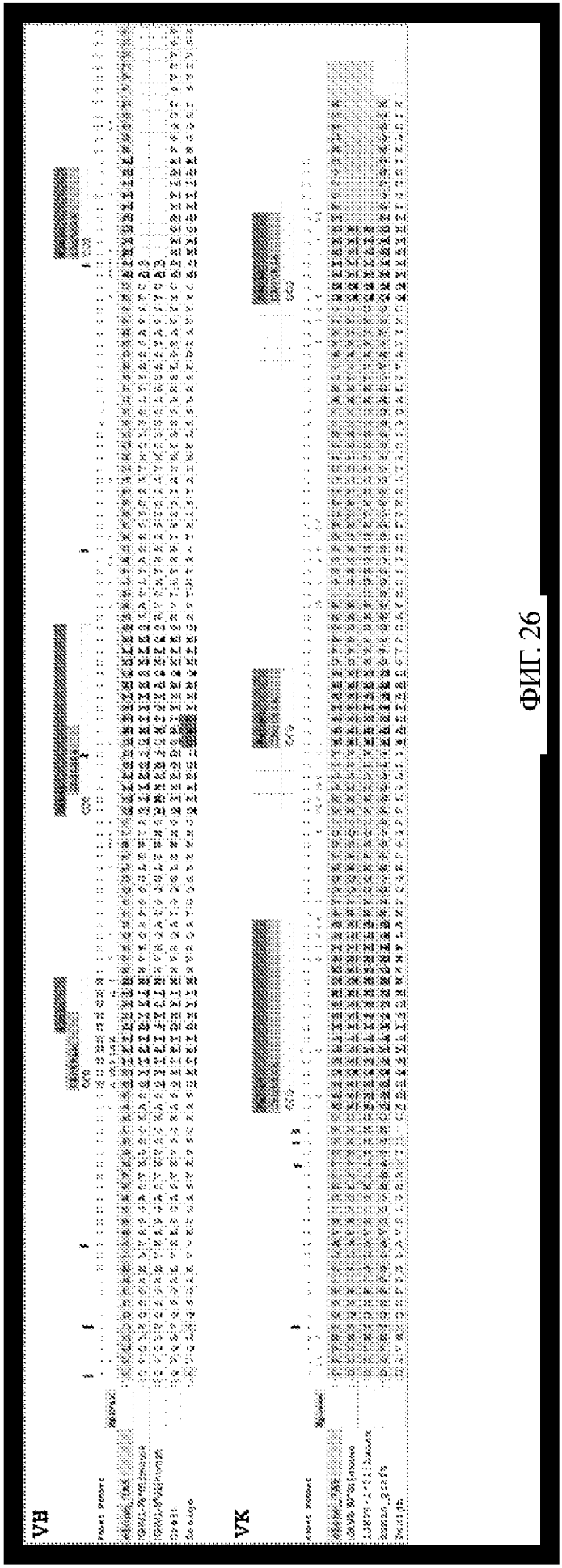


Опосредованная γδ Т-клетками цитотоксичность в отношении опухолевых клеток H929

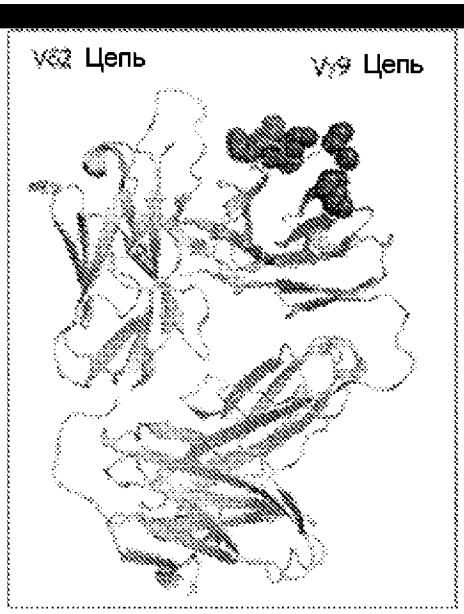
ID соединения	Описание	нМ EC50
BCV9B103.001	VG9SB10SC1087_P19_C03-Fab RF, BCMA-scFv (BCMB519-scFv)	5.84



ФИГ. 25



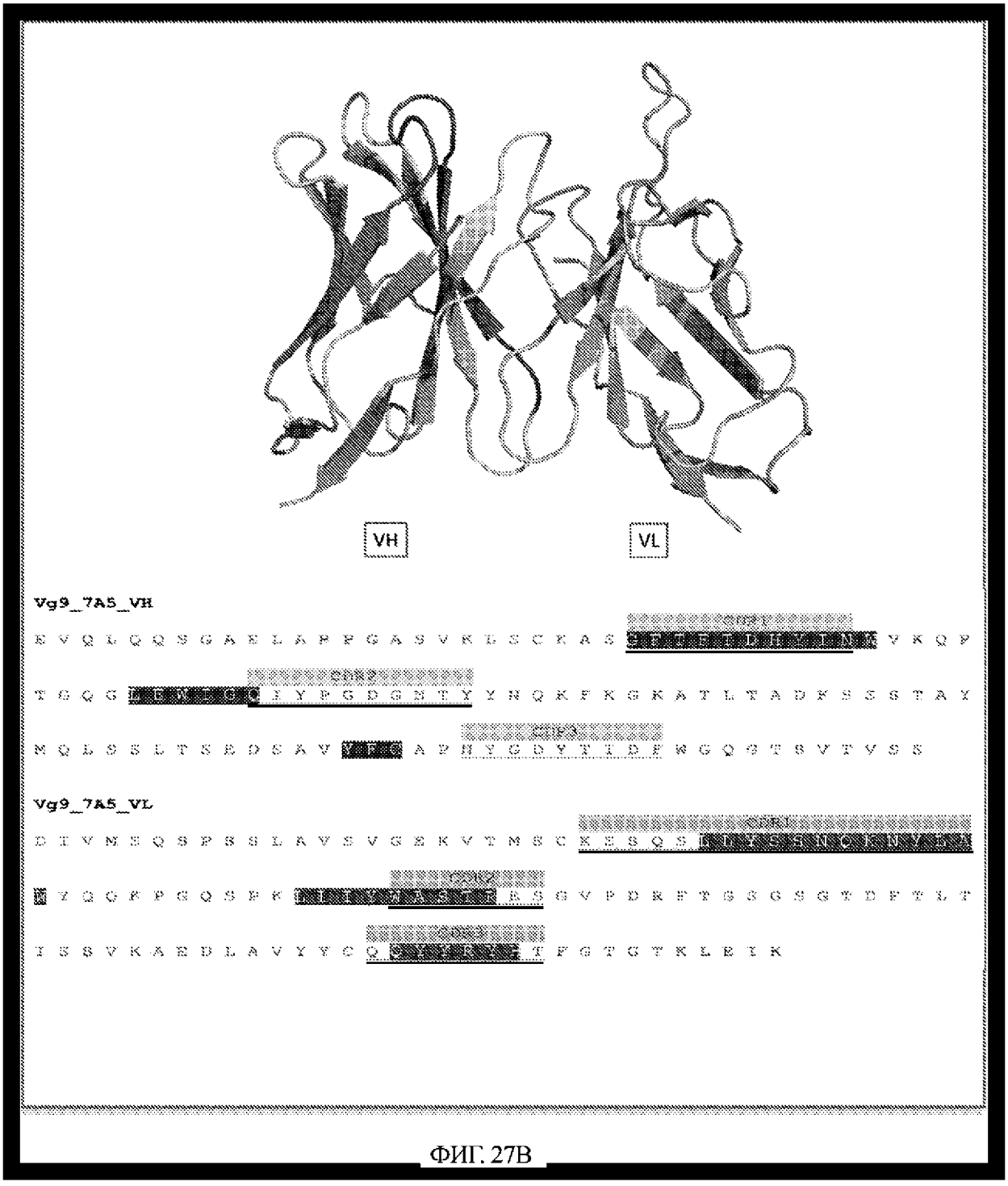
ФИГ. 26



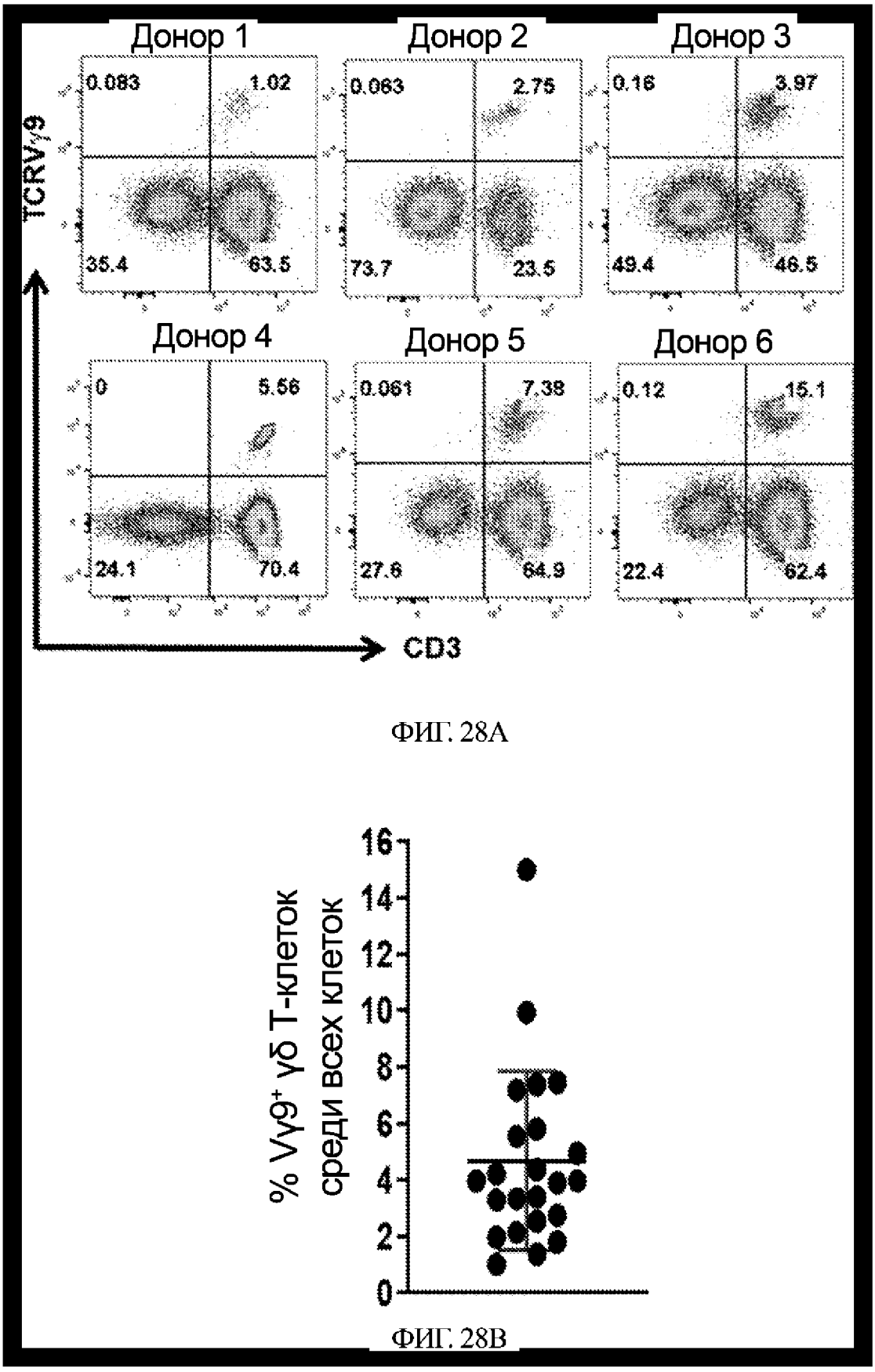
>Vγ9_Cγ9
AGHLEQPQISSTKTLSKTARLECVVSGITISATSVYWYRERPGEVIQFLVSISYDGTVRKESGI
PSGKFEVDRIPETSTSTLTIHNVEKQDIATYYCALWEAQQELGKKIKVFGPGTKLIIT[illegible]
[illegible]
[illegible]
(SEQ ID NO:789)

>Vδ2_Cδ2
AIELVPEHQTVPVSIGVPATLRCSMKGEAIGNYYINWYRKTQGNTMTFIYREKDIYGPGFKDNF
QGDIDIAKNLAVLKILAPSERDEGSYYCACDTLGMGGEYTDKLIFGKGTRVTVEP[illegible]
[illegible]
[illegible]
(SEQ ID NO:790)

ФИГ. 27А

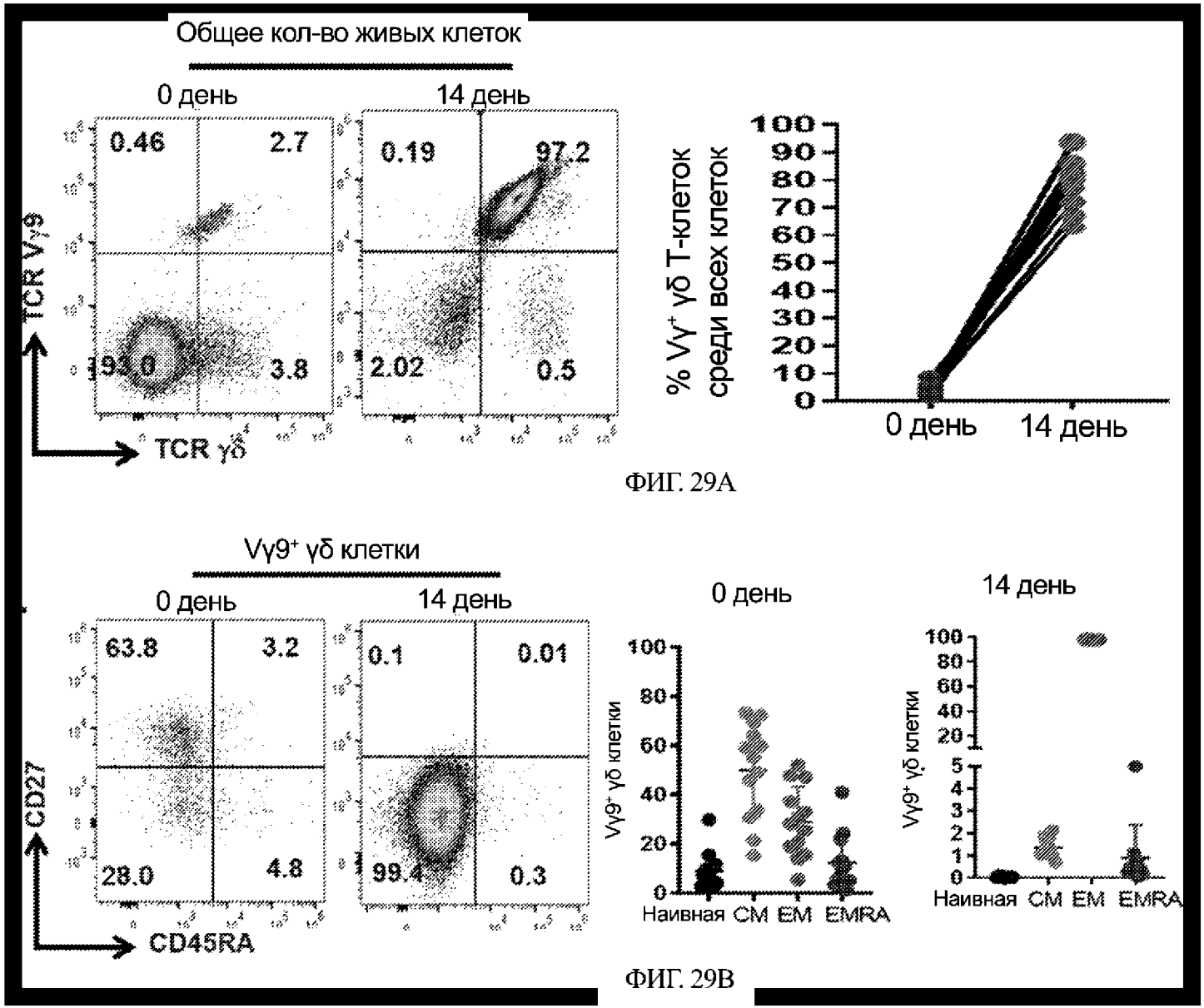


ФИГ. 27B



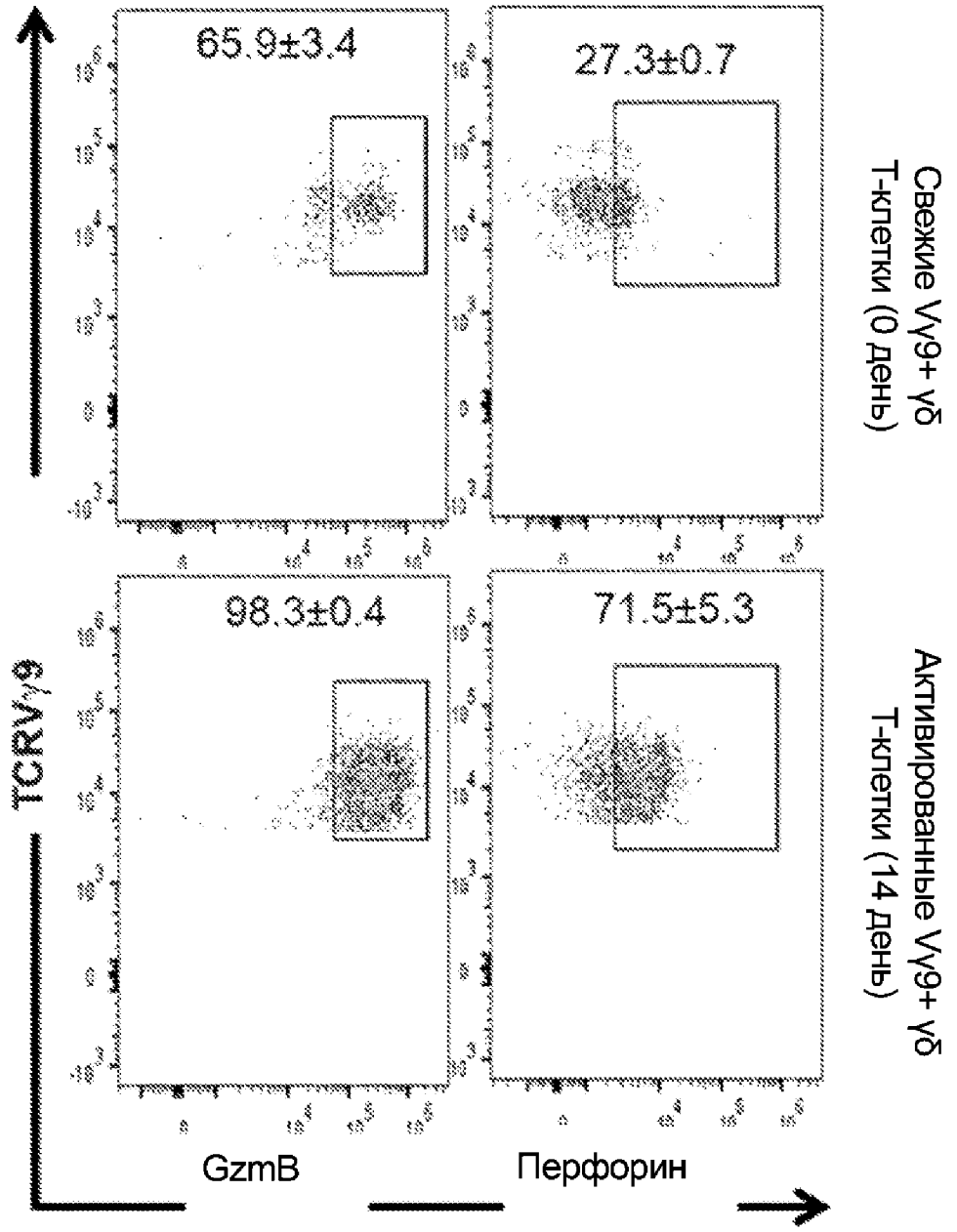
ФИГ. 28A

ФИГ. 28B

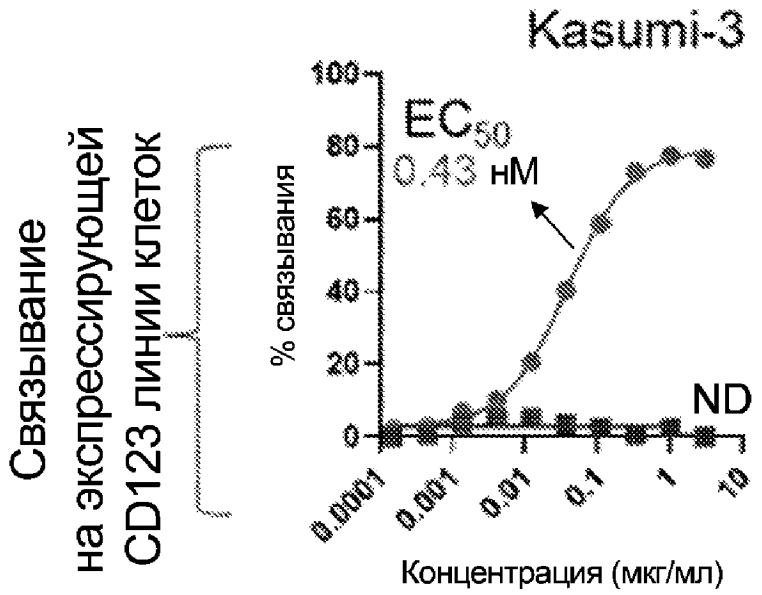


ФИГ. 29A

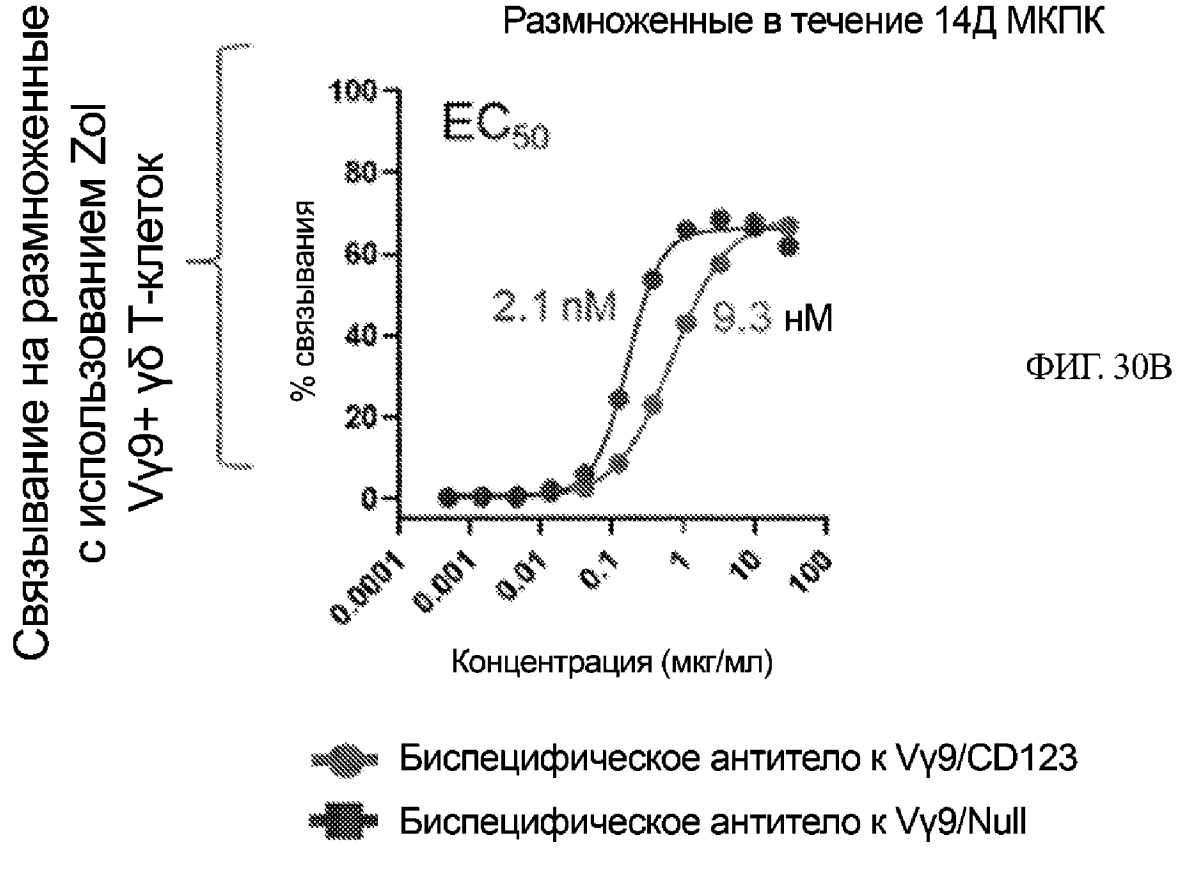
ФИГ. 29B


65.9±3.4
27.3±0.7
98.3±0.4
71.5±5.3
TCRVγ9
GzmB
Перфорин
Свежие Vγ9+ γδ Т-клетки (0 день)
Активированные Vγ9+ γδ Т-клетки (14 день)

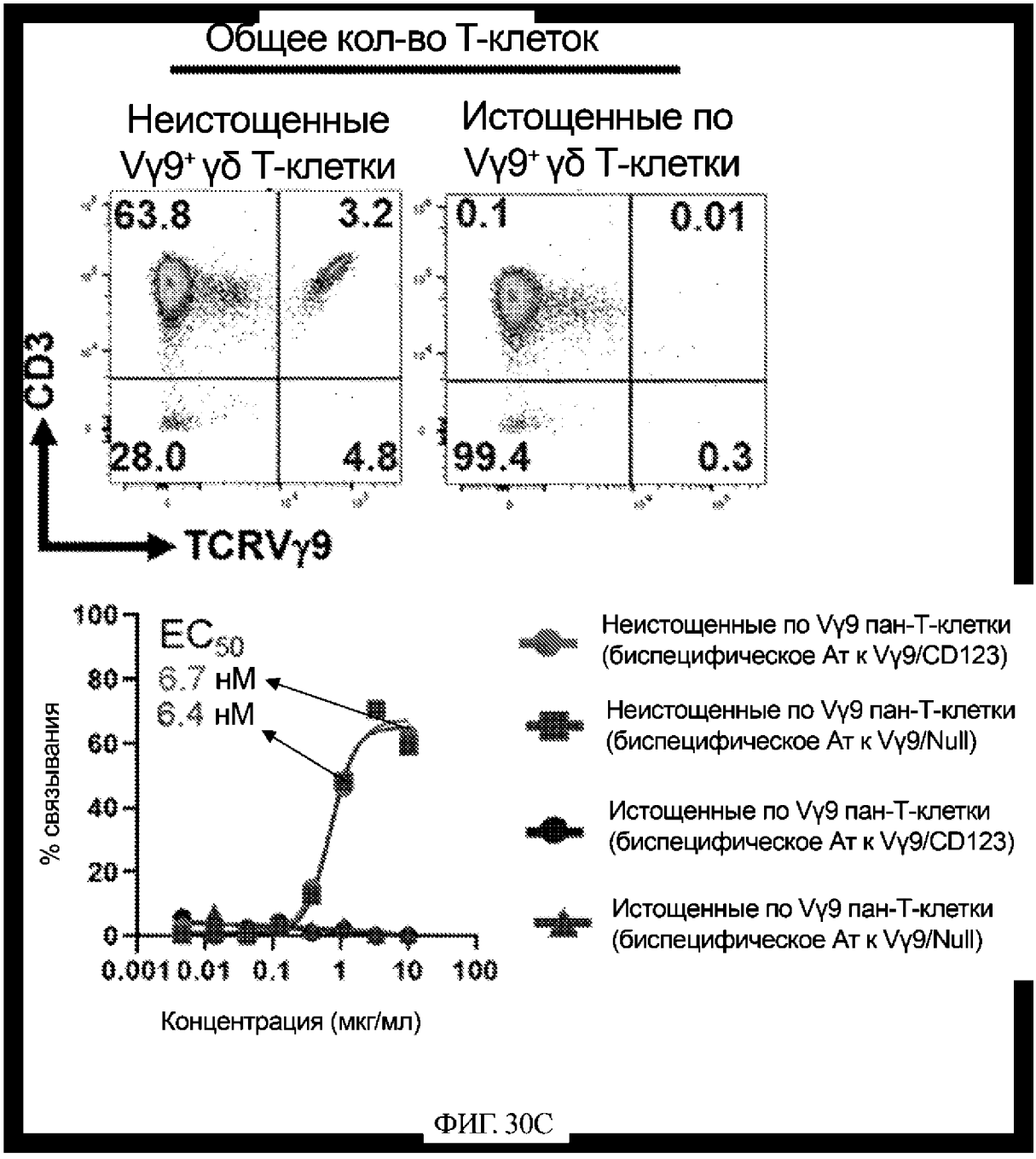
ФИГ. 29С



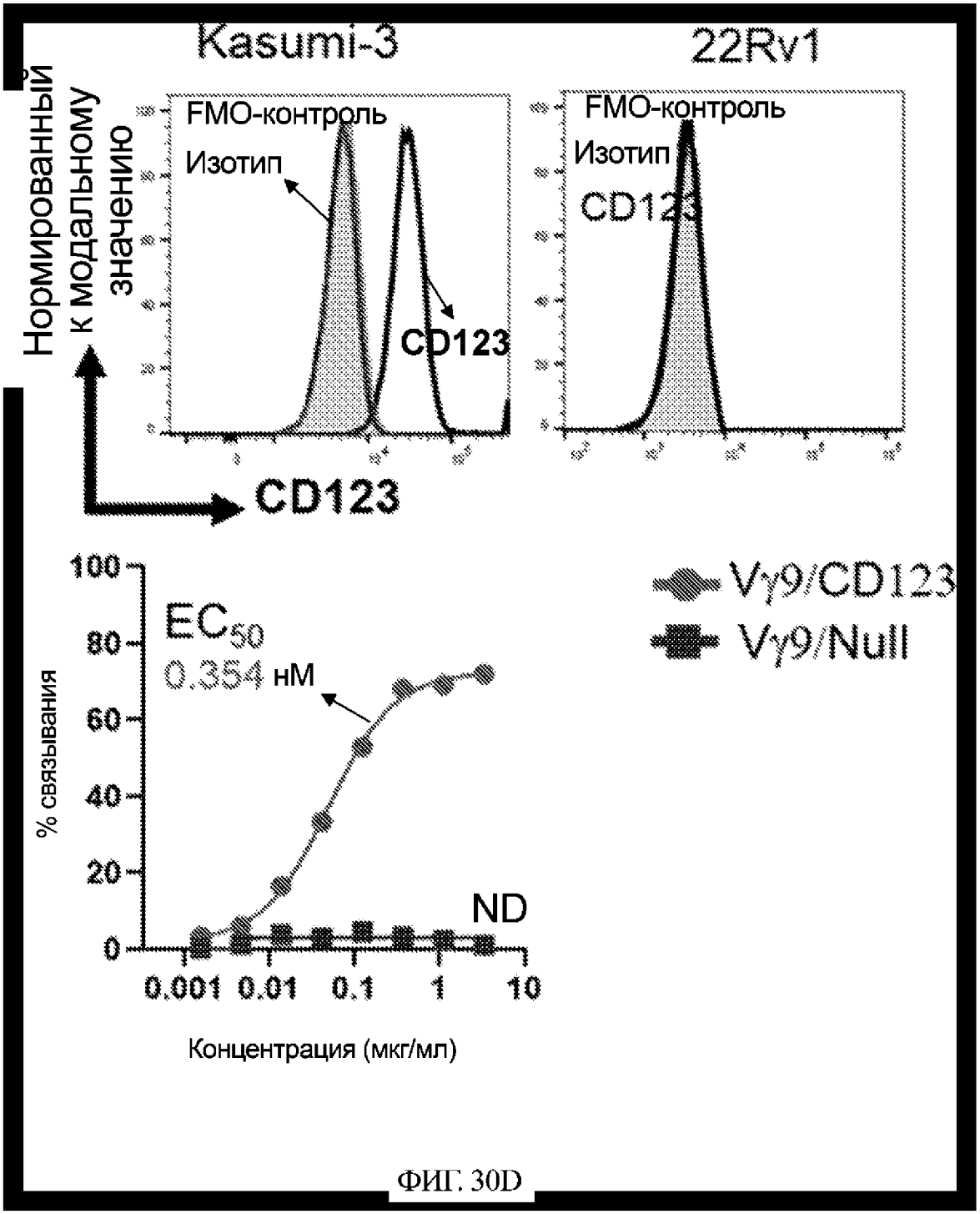
ФИГ. 30А



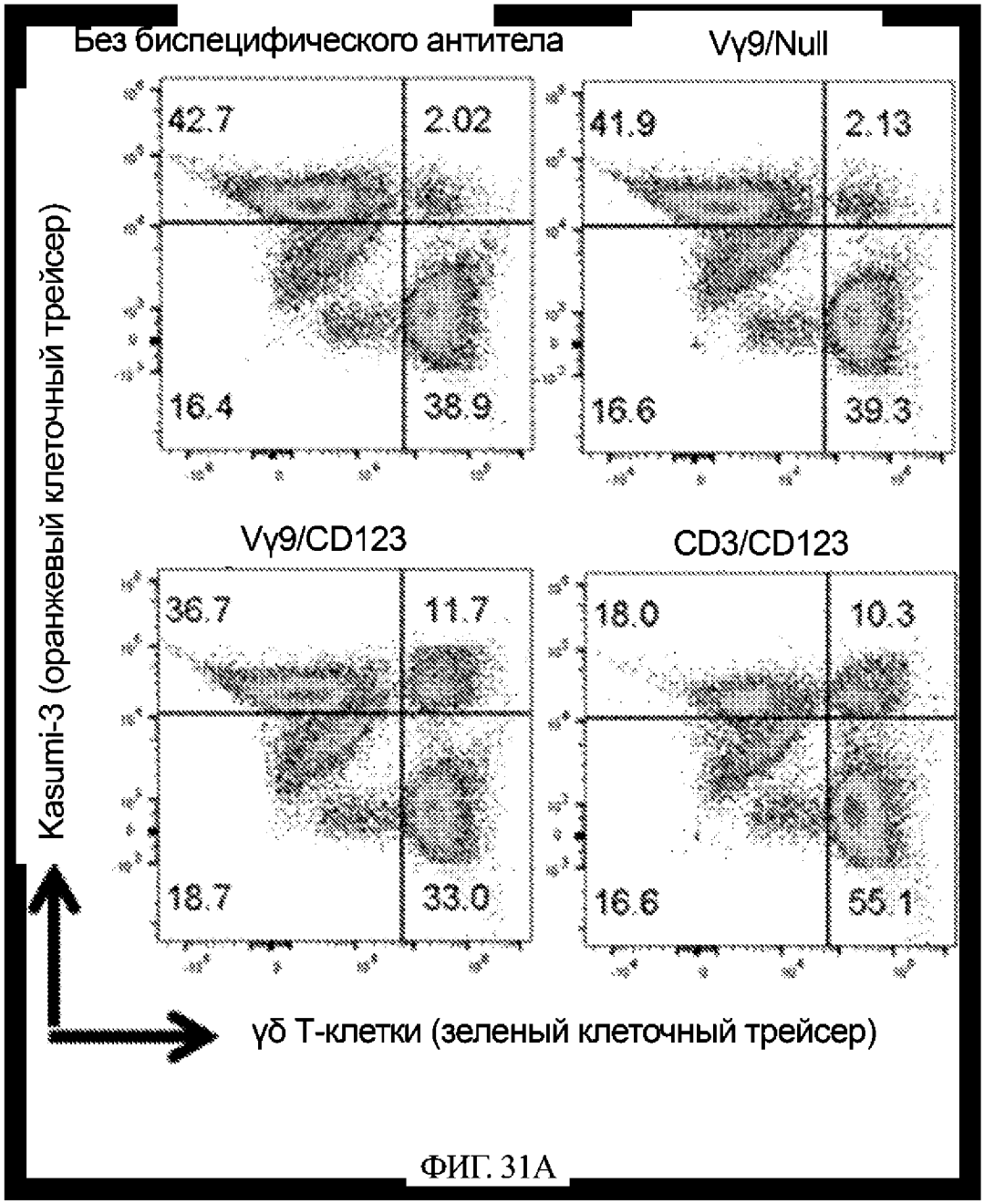
ФИГ. 30В


Общее кол-во Т-клеток
Неистощенные Vγ9+ γδ Т-клетки
Истощенные по Vγ9+ γδ Т-клетки
63.8
3.2
28.0
4.8
0.1
0.01
99.4
0.3
CD3
TCRVγ9
100
80
60
40
20
0
% связывания
EC50
6.7 нМ
6.4 нМ
0.001 0.01 0.1 1 10 100
Концентрация (мкг/мл)
Неистощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/CD123)
Неистощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/Null)
Истощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/CD123)
Истощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/Null)

ФИГ. 30С

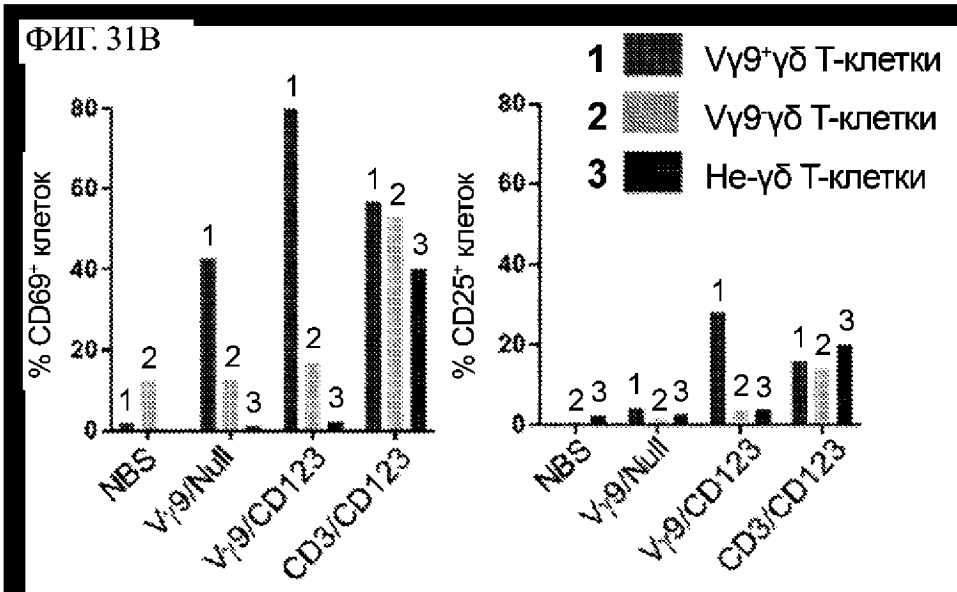

Kasumi-3
22Rv1
Нормированный к модальному значению
FMO-контроль
Изотип
CD123
FMO-контроль
Изотип
CD123
CD123
Vγ9/CD123
Vγ9/Null
% связывания
EC50
0.354 нМ
ND
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
Концентрация (мкг/мл)

ФИГ. 30D

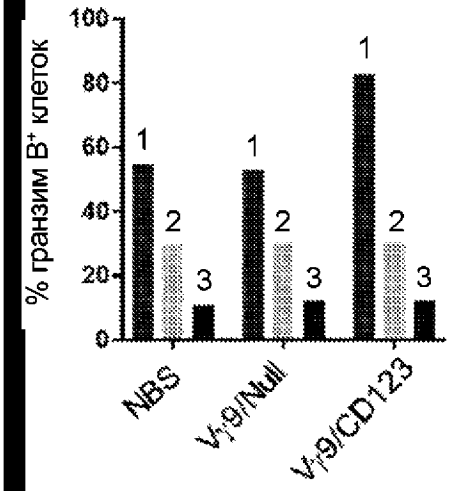

Без биспецифического антитела
42.7
2.02
16.4
38.9
Vγ9/Null
41.9
2.13
16.6
39.3
Vγ9/CD123
36.7
11.7
18.7
33.0
CD3/CD123
18.0
10.3
16.6
55.1
Kasumi-3 (оранжевый клеточный трейсер)
γδ Т-клетки (зеленый клеточный трейсер)

ФИГ. 31А

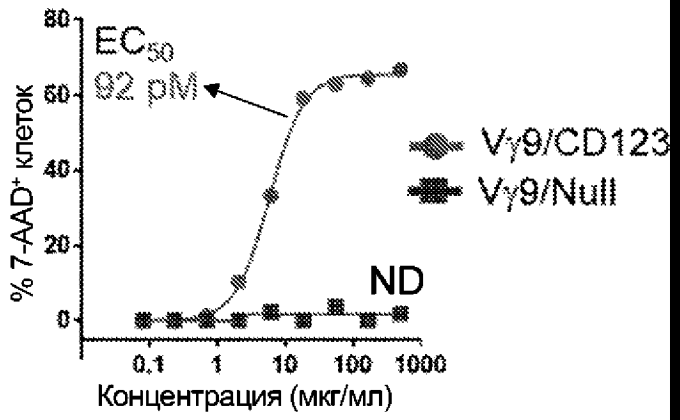
ФИГ. 31B



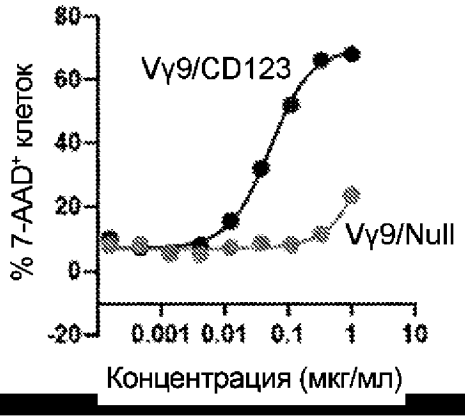
ФИГ. 31C

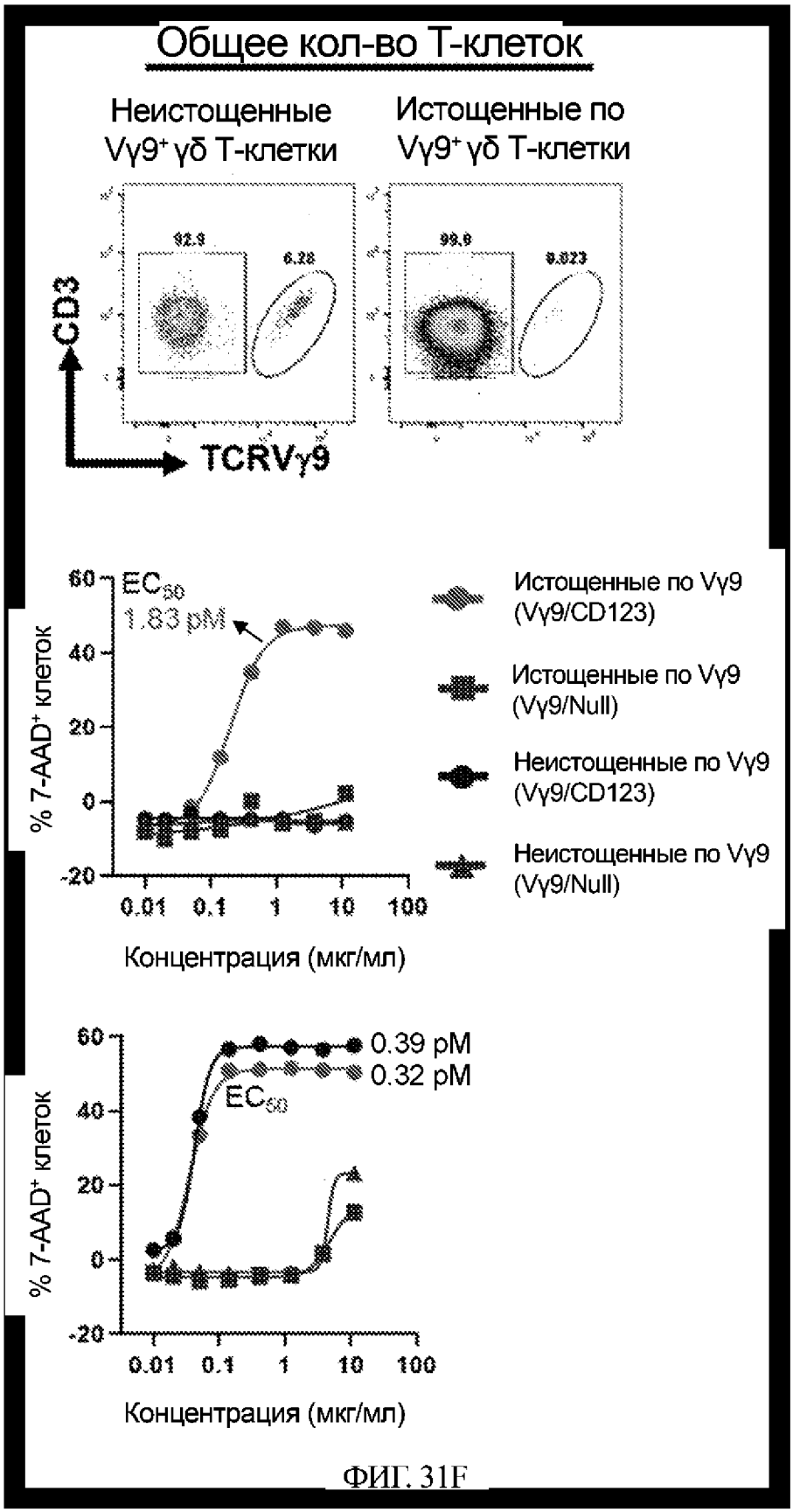


ФИГ. 31D



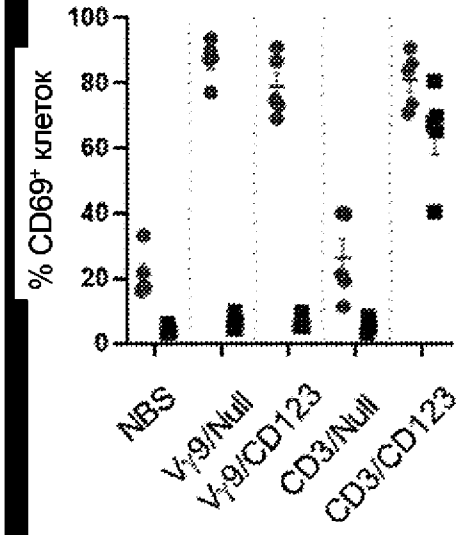
ФИГ. 31E



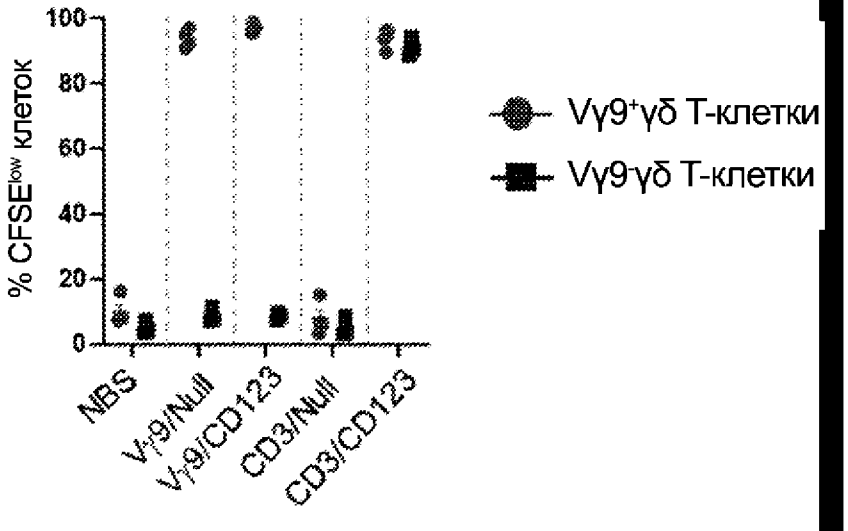

Общее кол-во Т-клеток
Неистощенные Vγ9+ γδ Т-клетки
Истощенные по Vγ9+ γδ Т-клетки
92.9
6.28
99.9
0.023
CD3
TCRVγ9
EC50
1.83 pM
% 7-AAD+ клеток
Концентрация (мкг/мл)
Истощенные по Vγ9 (Vγ9/CD123)
Истощенные по Vγ9 (Vγ9/Null)
Неистощенные по Vγ9 (Vγ9/CD123)
Неистощенные по Vγ9 (Vγ9/Null)
0.39 pM
0.32 pM
EC50

ФИГ. 31F

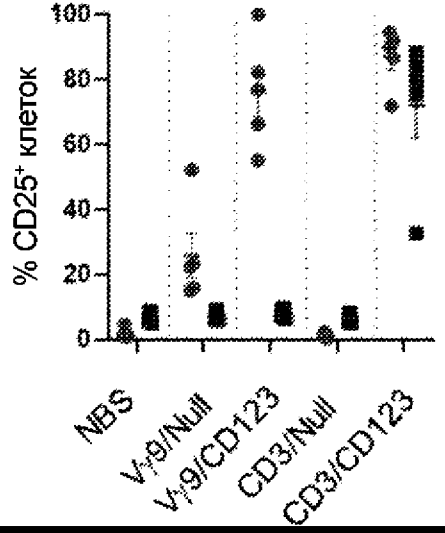
ФИГ. 32A

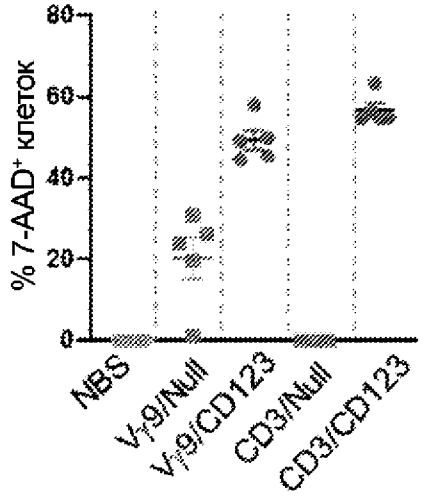


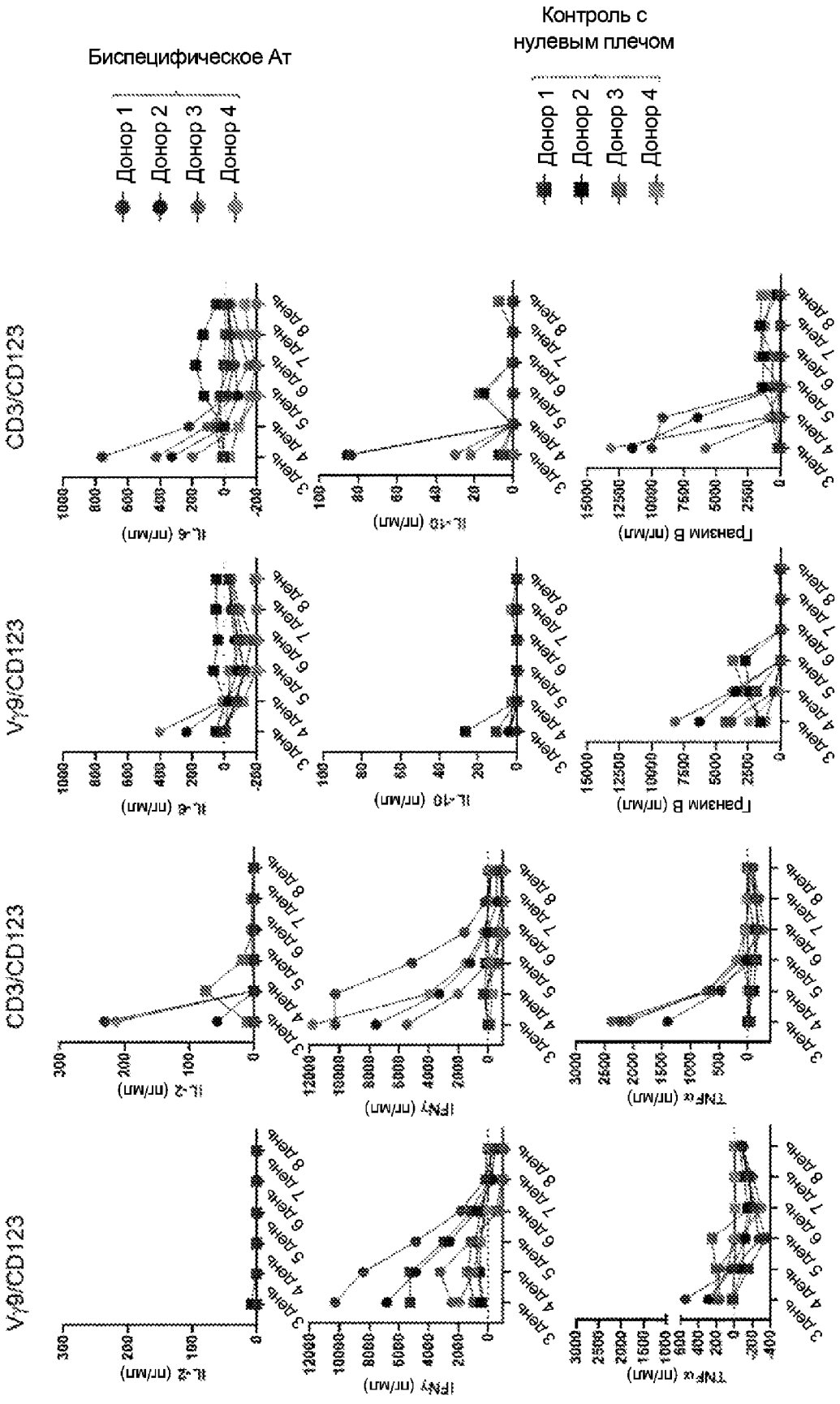
ФИГ. 32B



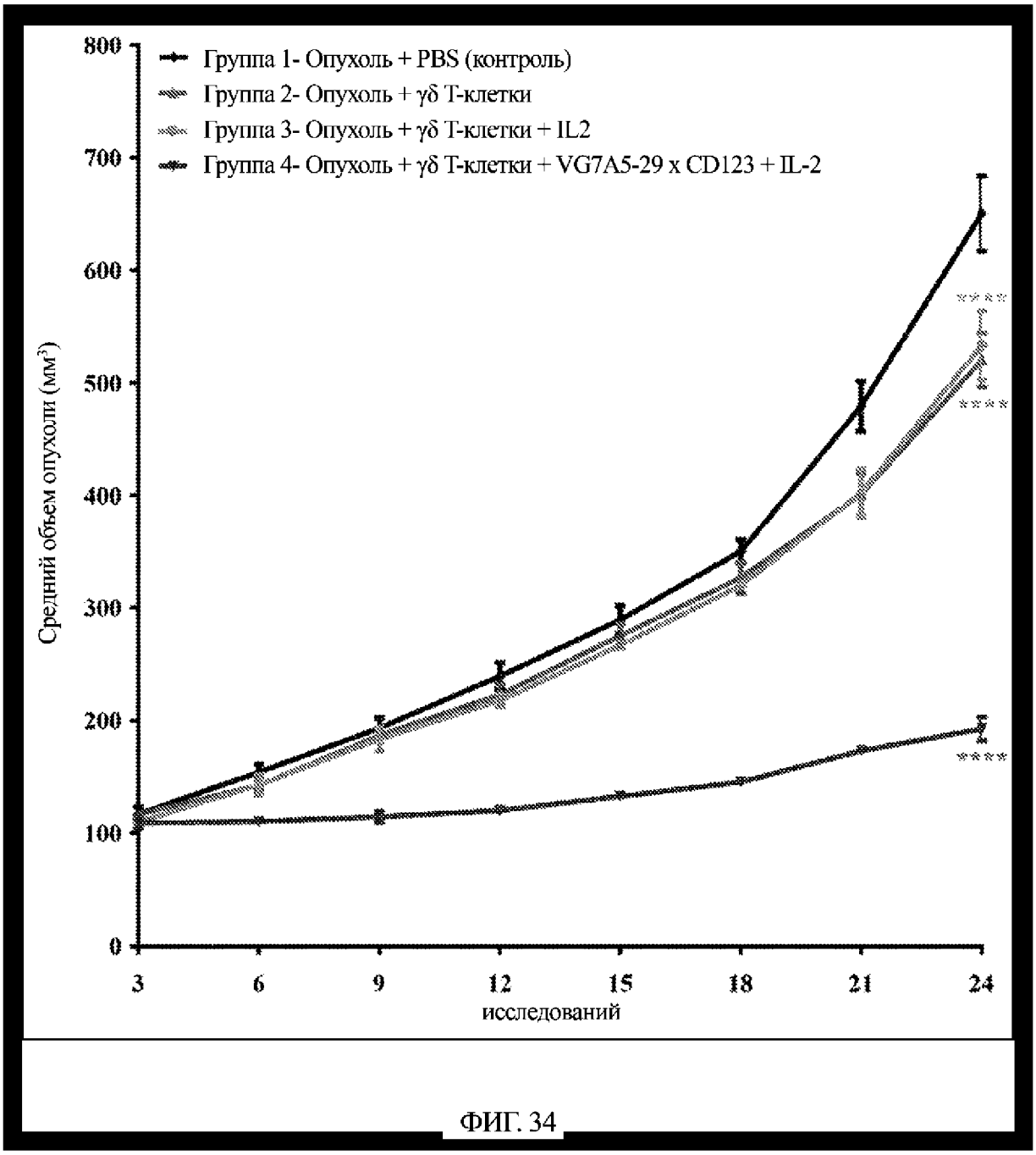
ФИГ. 32C






Биспецифическое Ат
Донор 1
Донор 2
Донор 3
Донор 4
Контроль с нулевым плечом
Донор 1
Донор 2
Донор 3
Донор 4
Vγ9/CD123
CD3/CD123
Vγ9/CD123
CD3/CD123
IL-2 (пг/мл)
IFNγ (пг/мл)
TNFα (пг/мл)
Гранзим B (пг/мл)
IL-6 (пг/мл)
IL-10 (пг/мл)
3 день
4 день
5 день
6 день
7 день
8 день

ФИГ. 33


Группа 1- Опухоль + PBS (контроль)
Группа 2- Опухоль + γδ Т-клетки
Группа 3- Опухоль + γδ Т-клетки + IL2
Группа 4- Опухоль + γδ Т-клетки + VG7A5-29 x CD123 + IL-2
Средний объем опухоли (мм³)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
3
6
9
12
15
18
21
24
исследований
****
****
****

ФИГ. 34

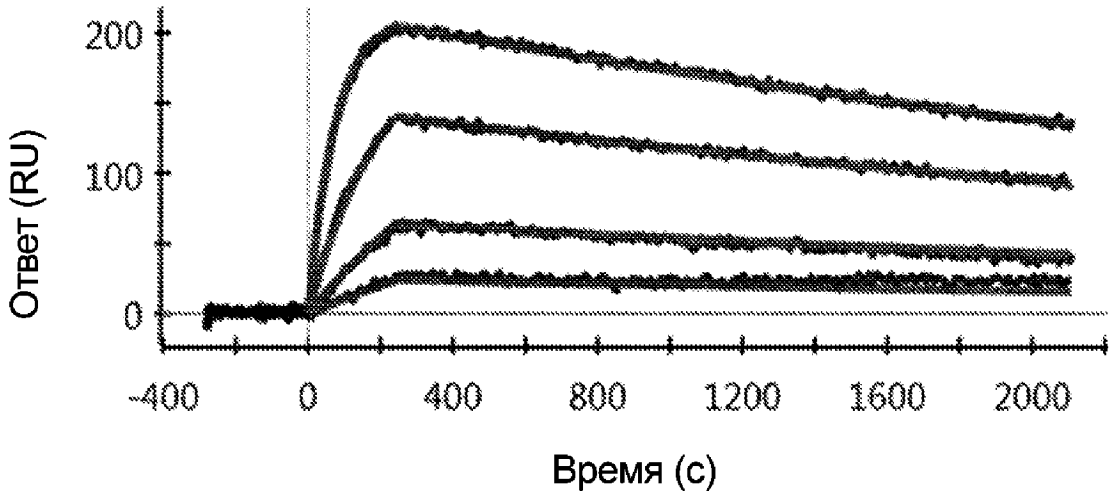
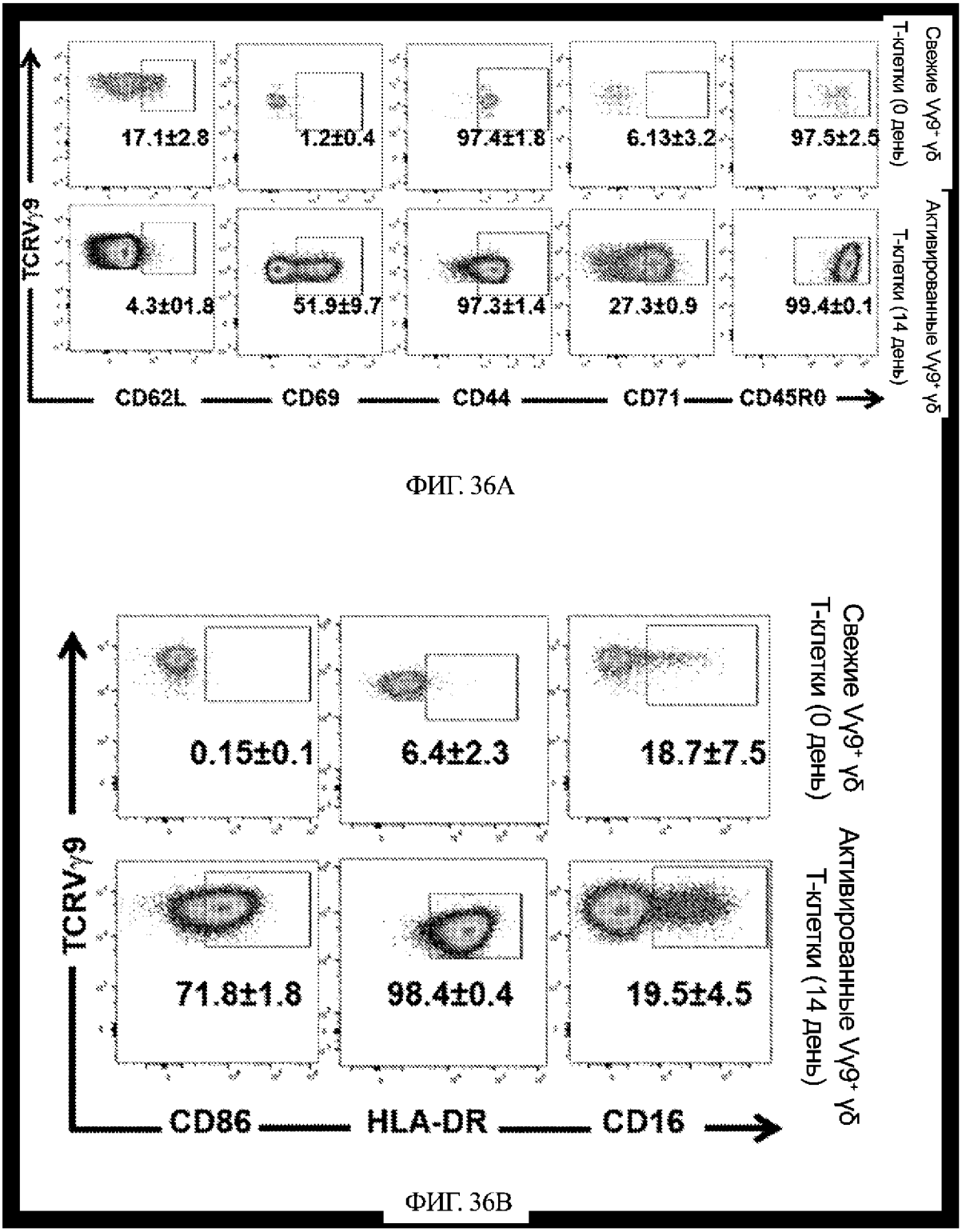


Table -1

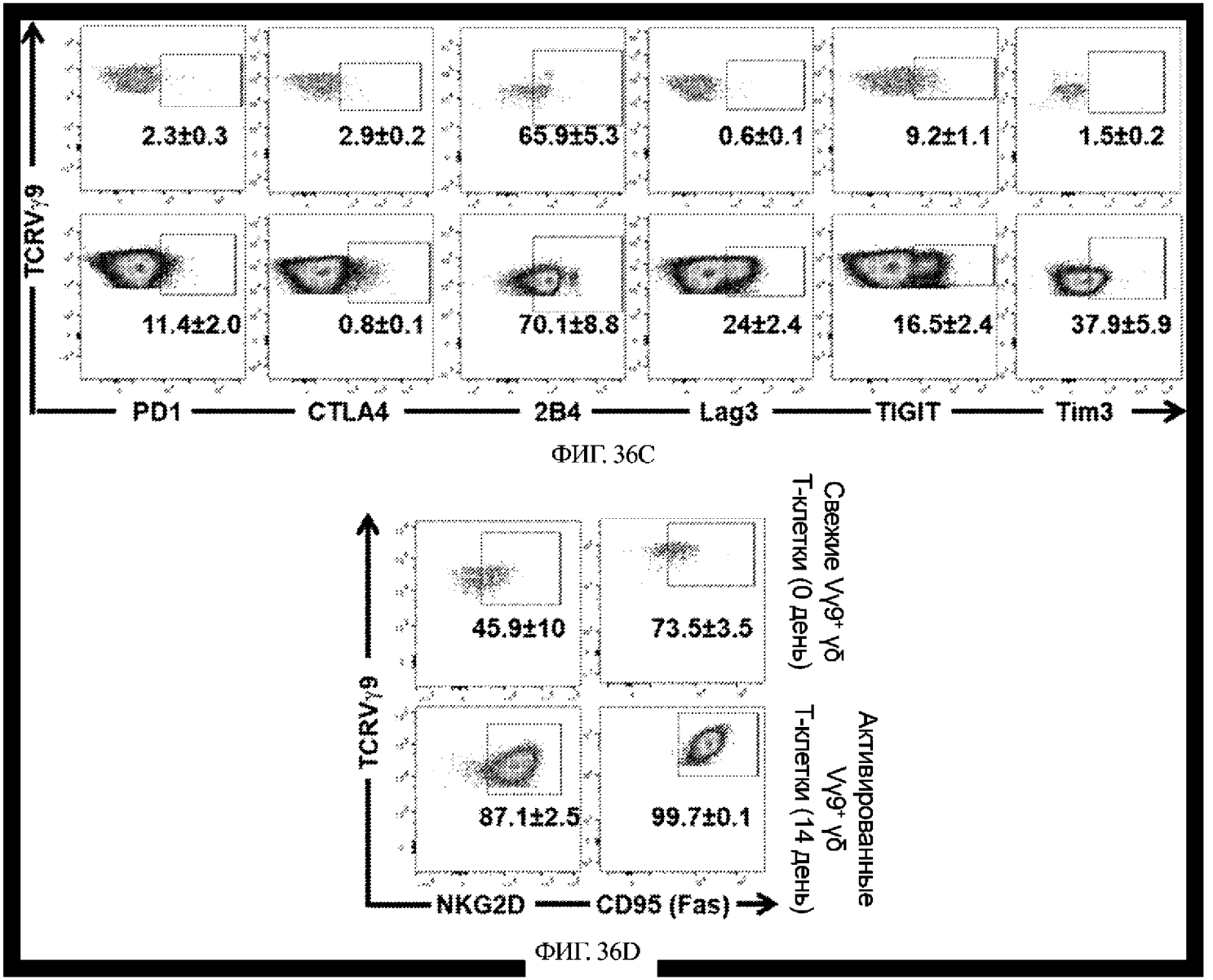
k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (nM)
$1.3 \pm 0.2 \times 10^{5}$	$2.43 \pm 0.3 \times 10^{-4}$	1.9 ± 0.5

ФИГ. 35



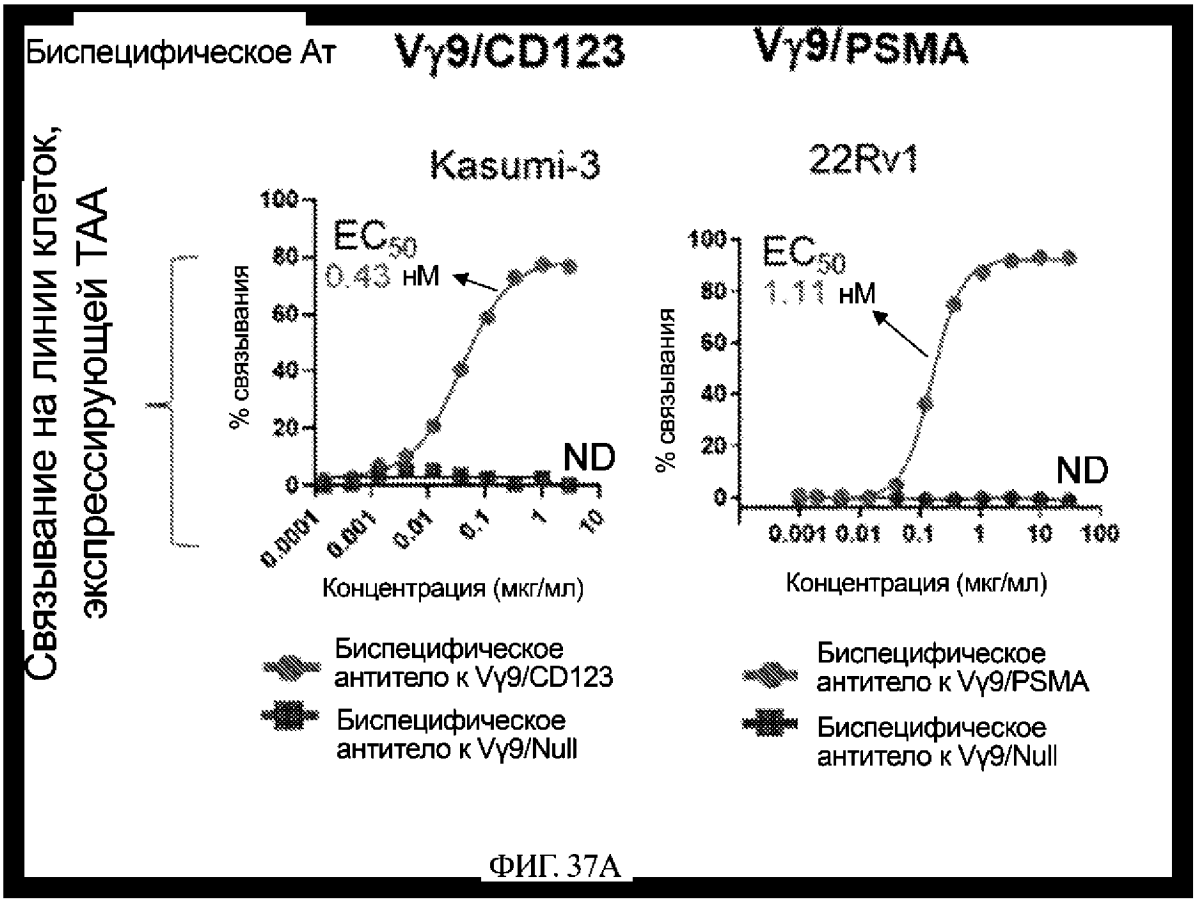
ФИГ. 36А

ФИГ. 36В

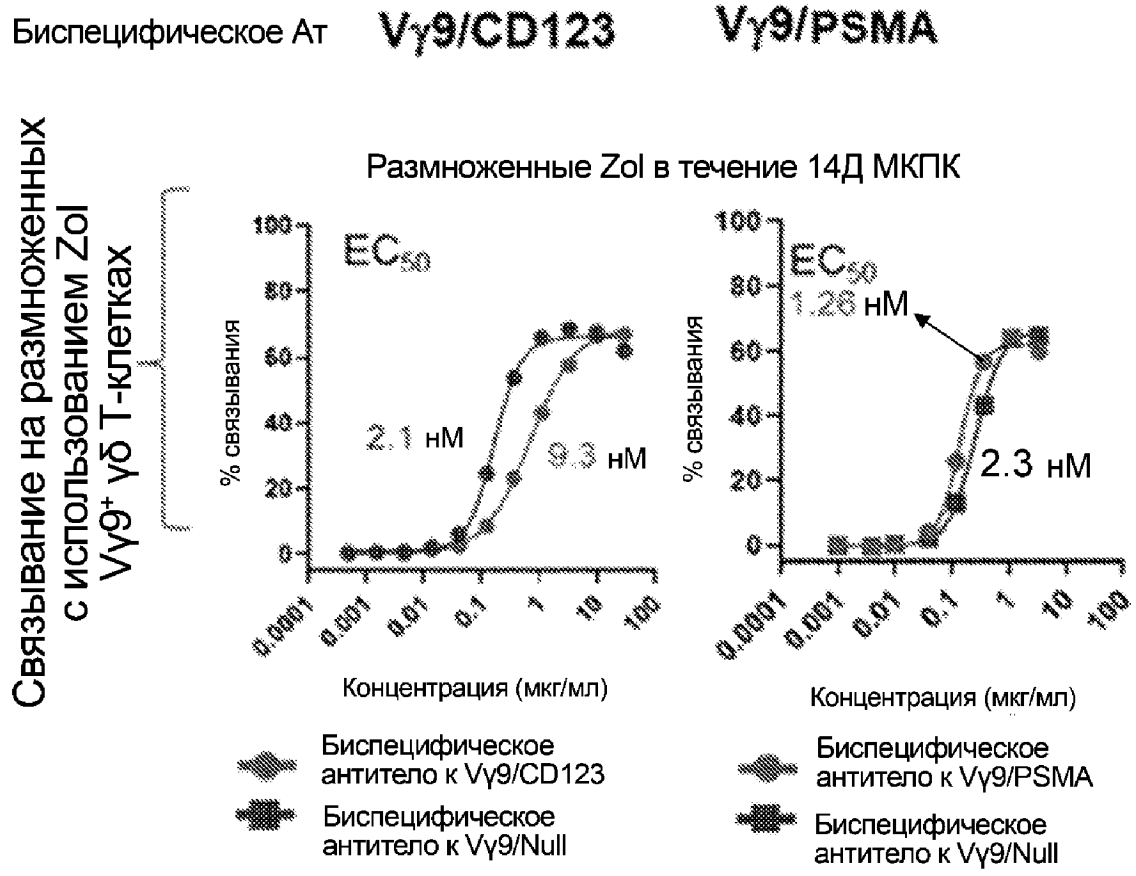


ФИГ. 36C

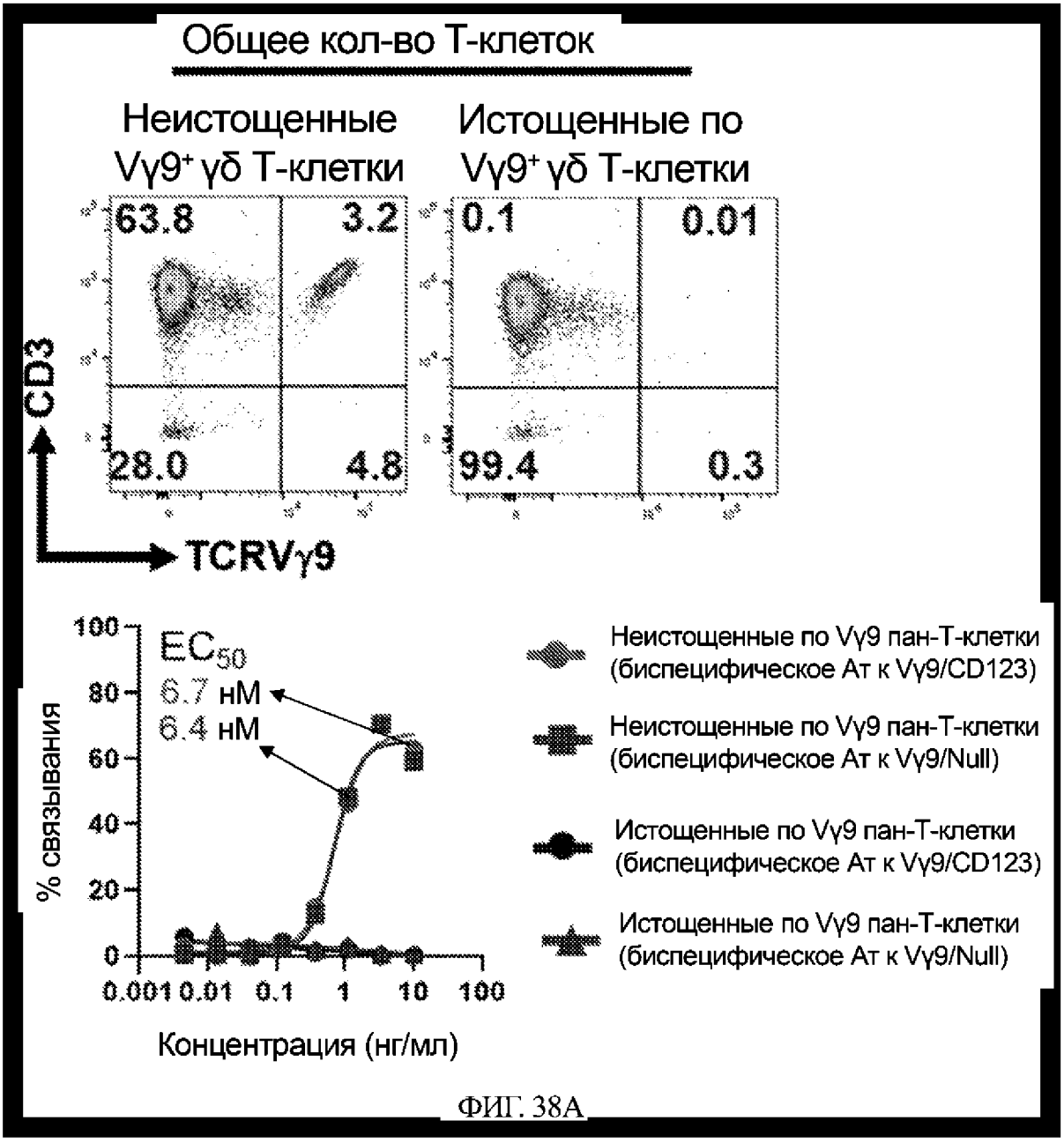
ФИГ. 36D


Биспецифическое Ат
Vγ9/CD123
Vγ9/PSMA
Связывание на линии клеток, экспрессирующей TAA
Kasumi-3
22Rv1
EC50
0.43 нМ
EC50
1.11 нМ
ND
ND
% связывания
% связывания
Концентрация (мкг/мл)
Концентрация (мкг/мл)
Биспецифическое антитело к Vγ9/CD123
Биспецифическое антитело к Vγ9/Null
Биспецифическое антитело к Vγ9/PSMA
Биспецифическое антитело к Vγ9/Null

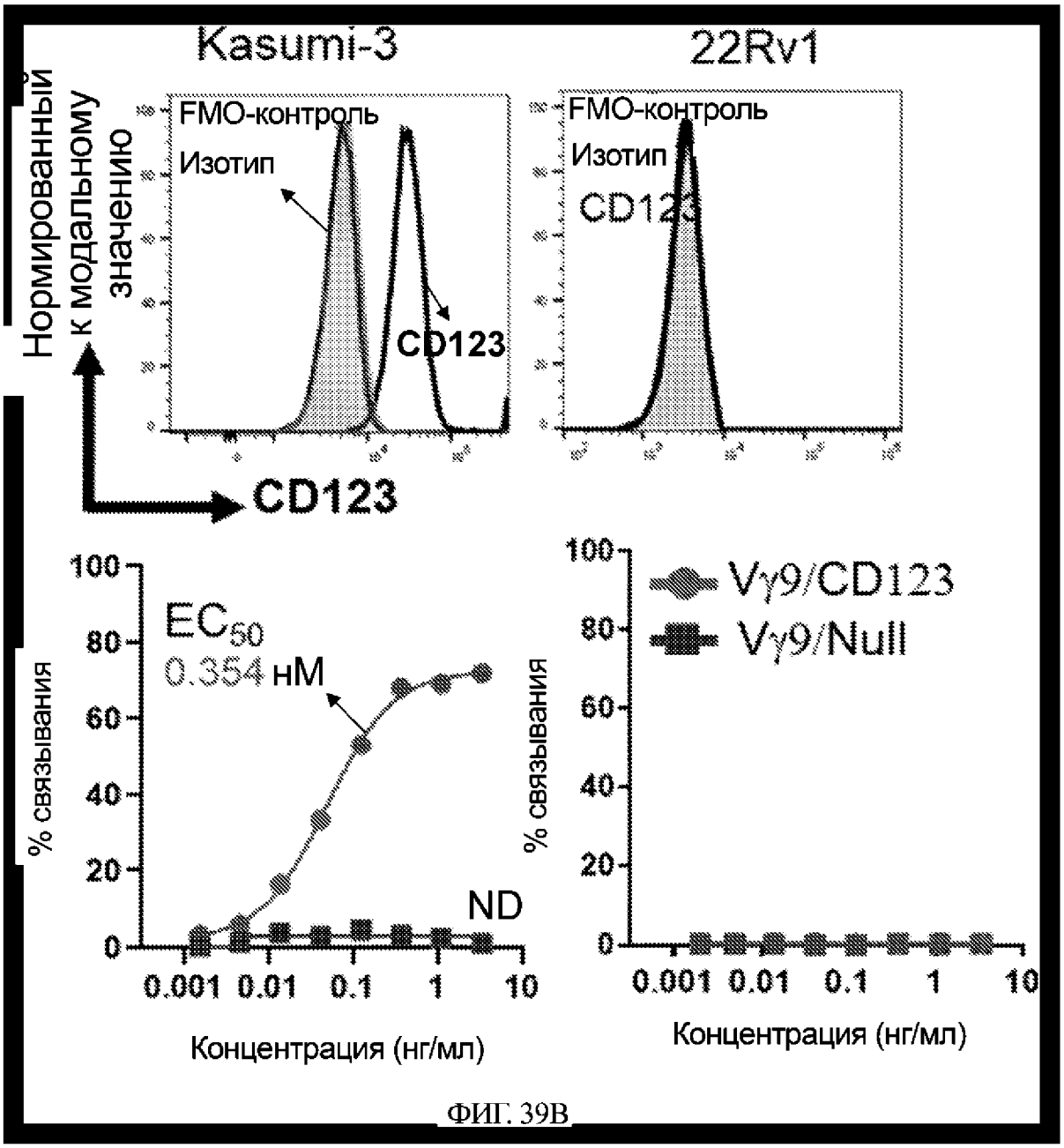
ФИГ. 37A


Биспецифическое Ат
Vγ9/CD123
Vγ9/PSMA
Связывание на размноженных с использованием Zol Vγ9+ γδ Т-клетках
Размноженные Zol в течение 14Д МКПК
% связывания
EC50
2.1 нМ
9.3 нМ
Концентрация (мкг/мл)
Биспецифическое антитело к Vγ9/CD123
Биспецифическое антитело к Vγ9/Null
EC50
1.28 нМ
2.3 нМ
Концентрация (мкг/мл)
Биспецифическое антитело к Vγ9/PSMA
Биспецифическое антитело к Vγ9/Null

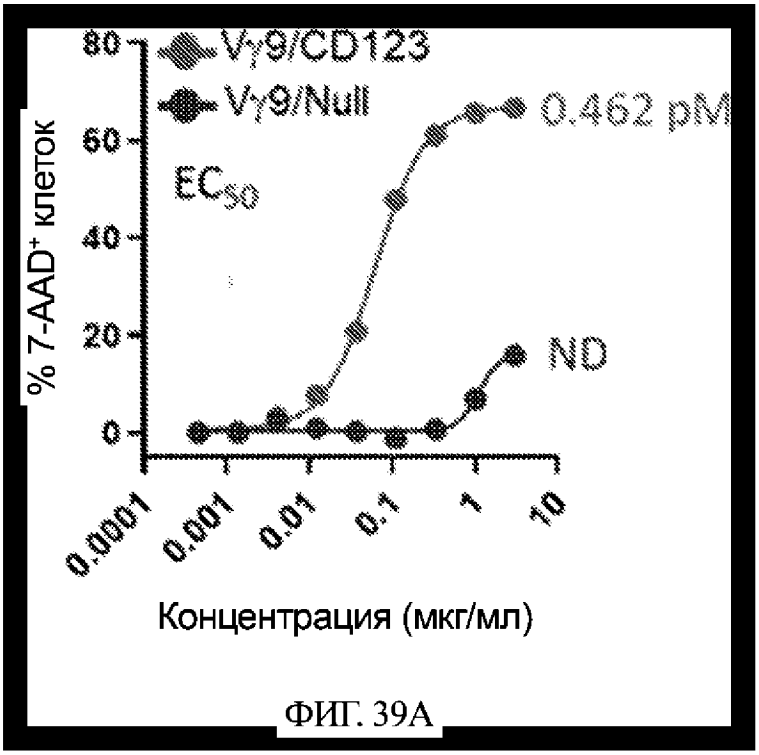
ФИГ. 37В


Общее кол-во Т-клеток
Неистощенные Vγ9+ γδ Т-клетки
Истощенные по Vγ9+ γδ Т-клетки
63.8
3.2
28.0
4.8
0.1
0.01
99.4
0.3
CD3
TCRVγ9
% связывания
EC50
6.7 нМ
6.4 нМ
100
80
60
40
20
0
0.001 0.01 0.1 1 10 100
Концентрация (нг/мл)
Неистощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/CD123)
Неистощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/Null)
Истощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/CD123)
Истощенные по Vγ9 пан-Т-клетки (биспецифическое Ат к Vγ9/Null)

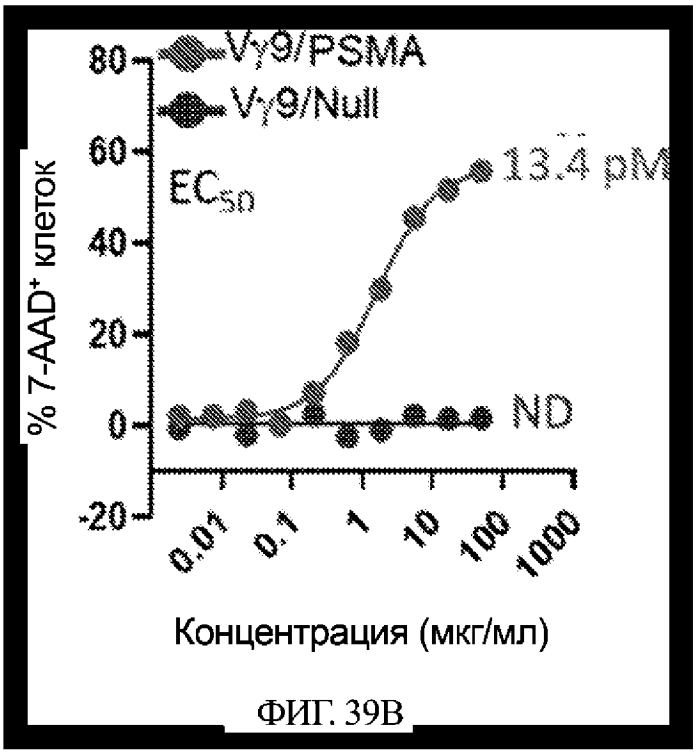
ФИГ. 38А


Kasumi-3
22Rv1
Нормированный к модальному значению
FMO-контроль
Изотип
CD123
FMO-контроль
Изотип
CD123
CD123
% связывания
EC50
0.354 нМ
ND
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
Концентрация (нг/мл)
% связывания
Vγ9/CD123
Vγ9/Null
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
Концентрация (нг/мл)

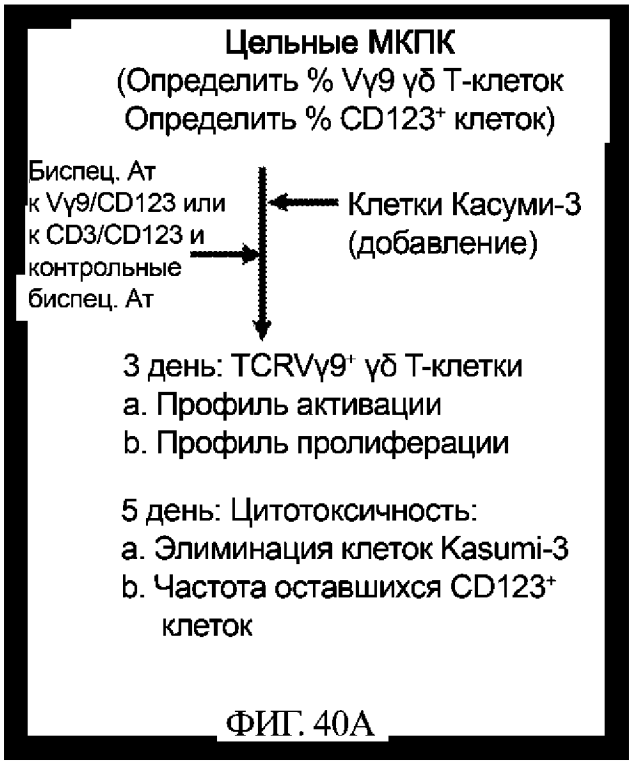
ФИГ. 39B


Vγ9/CD123
Vγ9/Null
0.462 pM
EC50
ND
% 7-AAD+ клеток
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
Концентрация (мкг/мл)

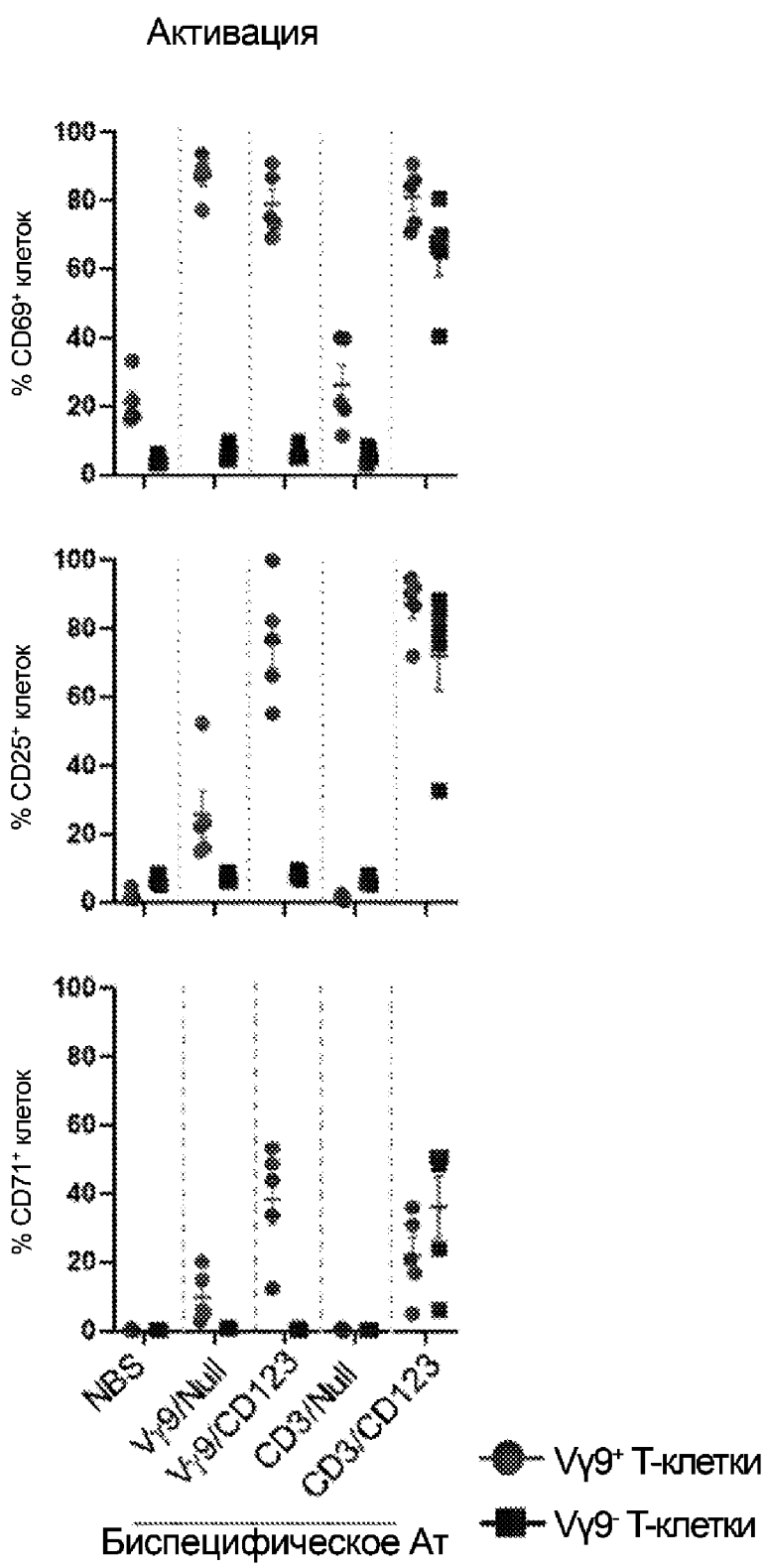
ФИГ. 39А


Vγ9/PSMA
Vγ9/Null
EC50
13.4 pM
ND
% 7-AAD+ клеток
80
60
40
20
0
-20
0.01
0.1
1
10
100
1000
Концентрация (мкг/мл)

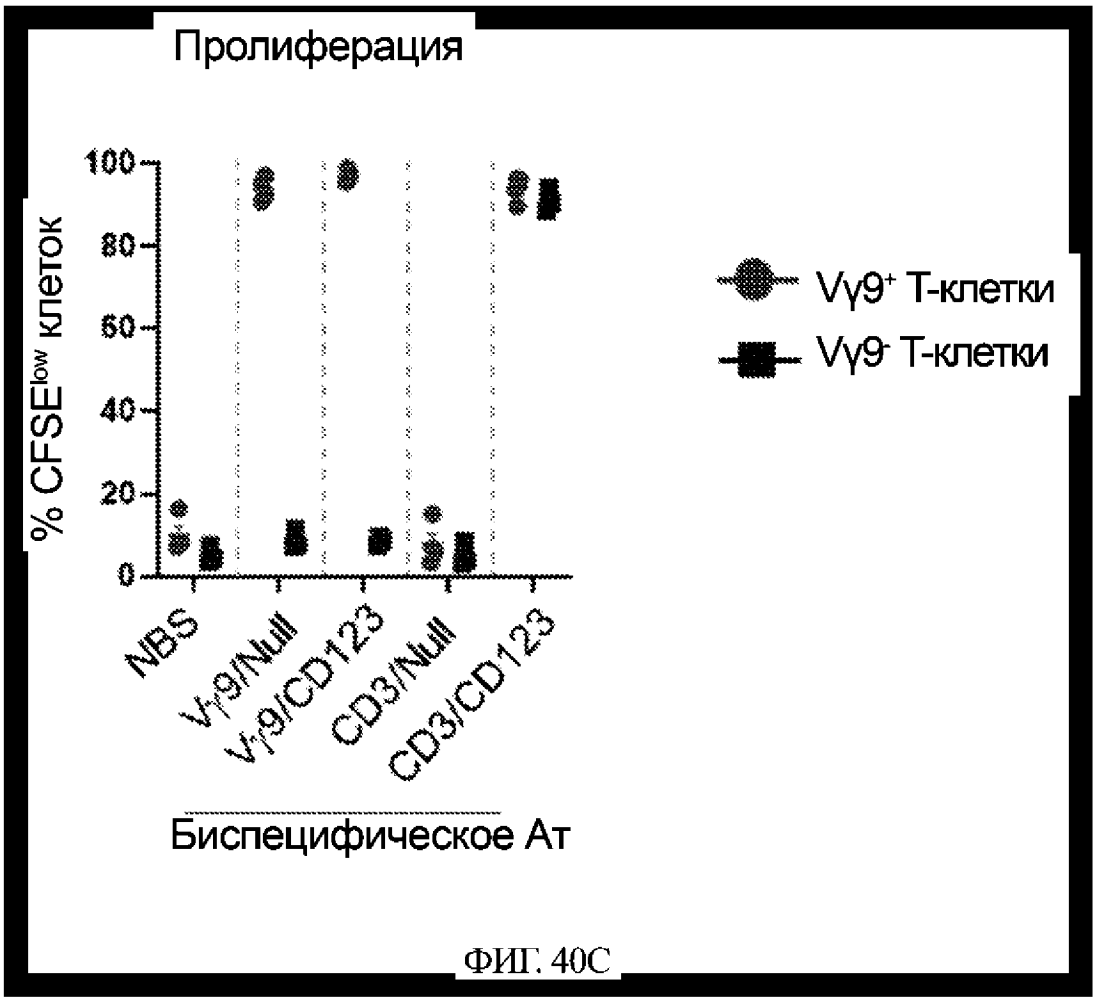
ФИГ. 39B


Цельные МКПК
(Определить % Vγ9 γδ Т-клеток
Определить % CD123+ клеток)
Биспец. Ат к Vγ9/CD123 или к CD3/CD123 и контрольные биспец. Ат
Клетки Касуми-3 (добавление)
3 день: TCRVγ9+ γδ Т-клетки
a. Профиль активации
b. Профиль пролиферации
5 день: Цитотоксичность:
a. Элиминация клеток Kasumi-3
b. Частота оставшихся CD123+ клеток

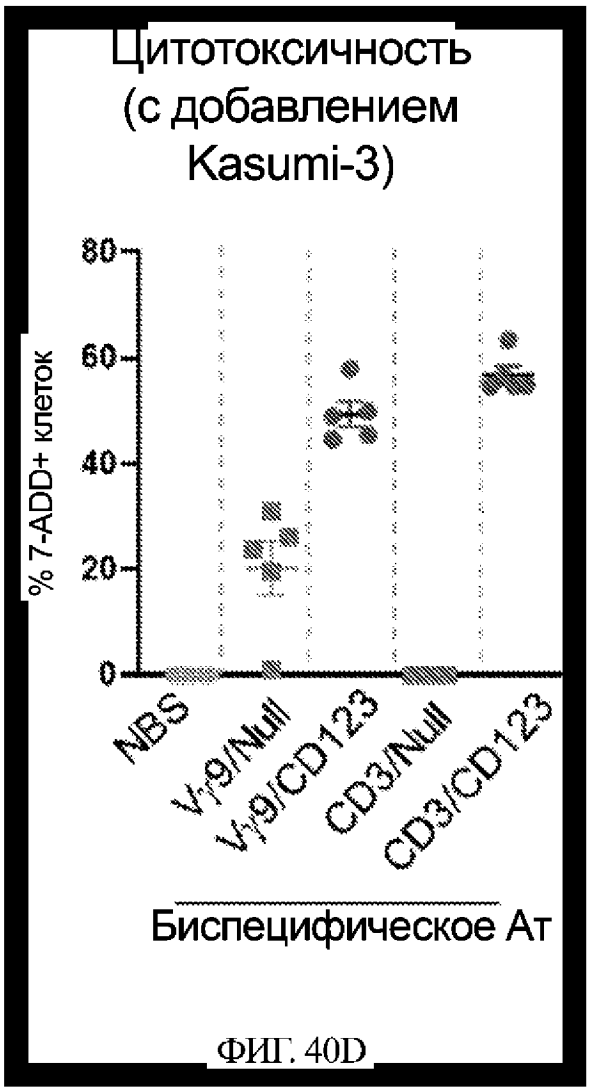
ФИГ. 40А


Активация
% CD69+ клеток
% CD25+ клеток
% CD71+ клеток
100
80
60
40
20
0
NBS
Vγ9/Null
Vγ9/CD123
CD3/Null
CD3/CD123
Биспецифическое Ат
Vγ9+ Т-клетки
Vγ9- Т-клетки

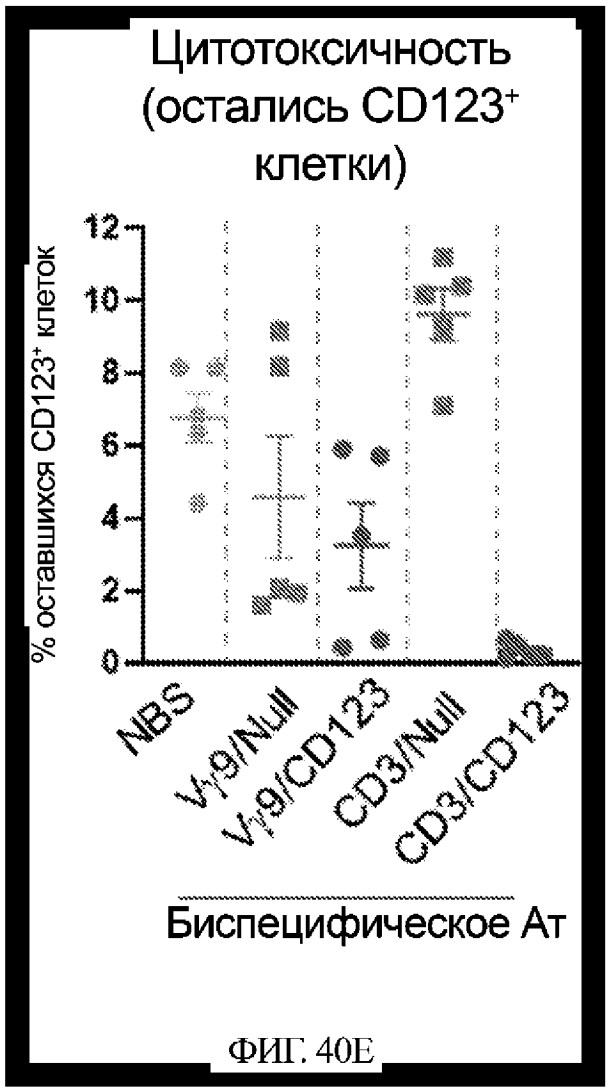
ФИГ. 40В


Пролиферация
% CFSE^{low} клеток
100
80
60
40
20
0
NBS
Vγ9/Null
Vγ9/CD123
CD3/Null
CD3/CD123
Биспецифическое Ат
Vγ9^{+} Т-клетки
Vγ9^{-} Т-клетки

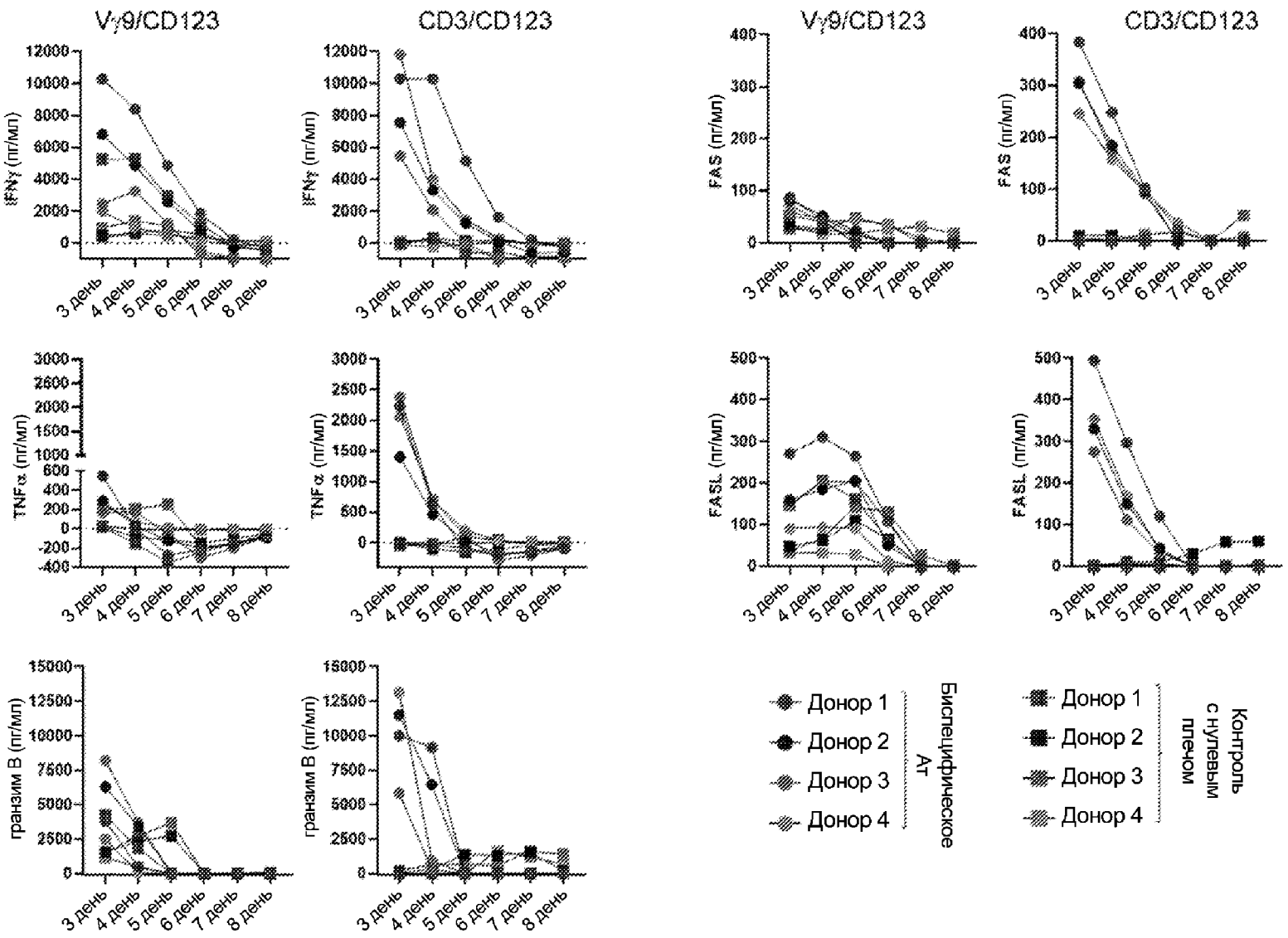
ФИГ. 40C


Цитотоксичность
(с добавлением
Kasumi-3)
% 7-ADD+ клеток
80
60
40
20
0
NBS
Vγ9/Null
Vγ9/CD123
CD3/Null
CD3/CD123
Биспецифическое Ат

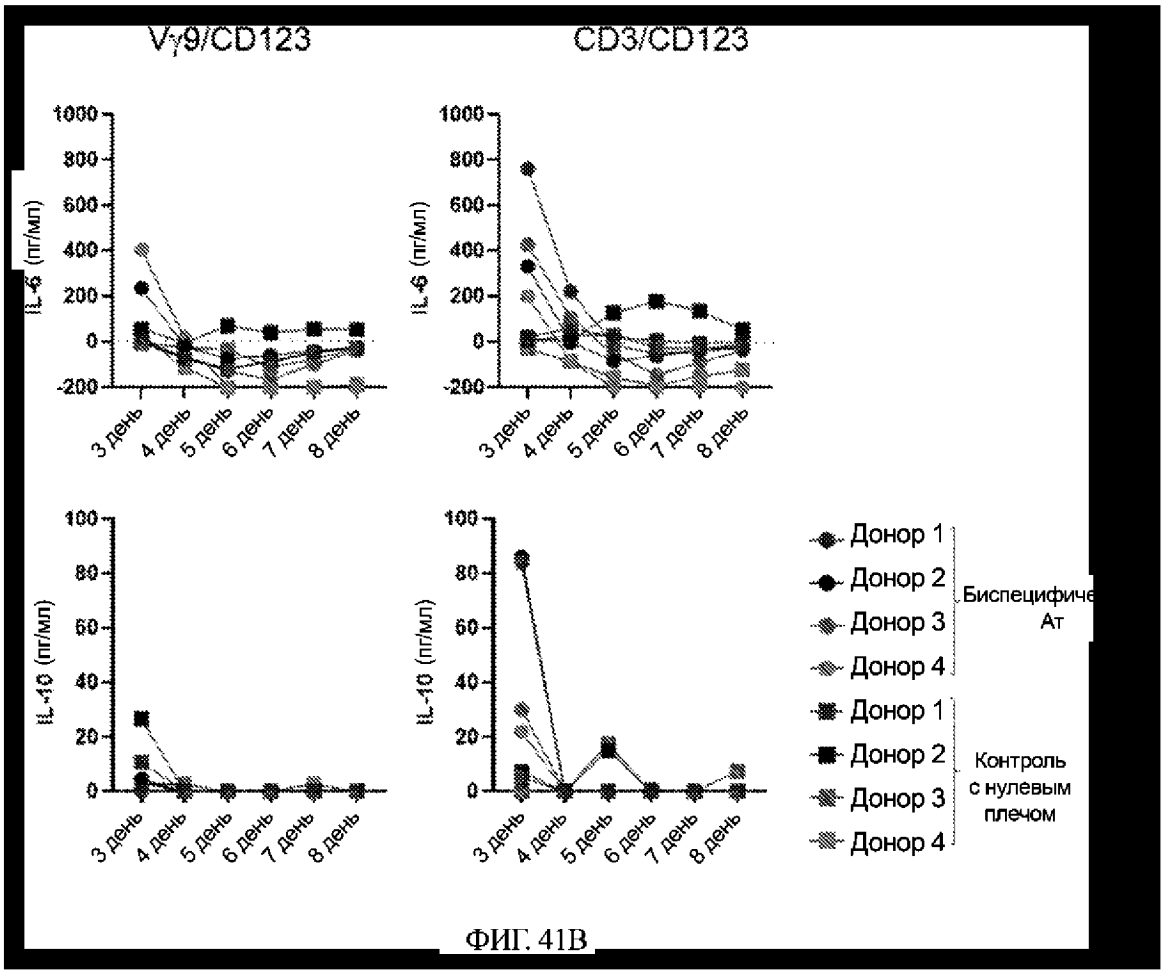
ФИГ. 40D


Цитотоксичность
(остались CD123+
клетки)
% оставшихся CD123+ клеток
12
10
8
6
4
2
0
NBS
Vγ9/Null
Vγ9/CD123
CD3/Null
CD3/CD123
Биспецифическое Ат

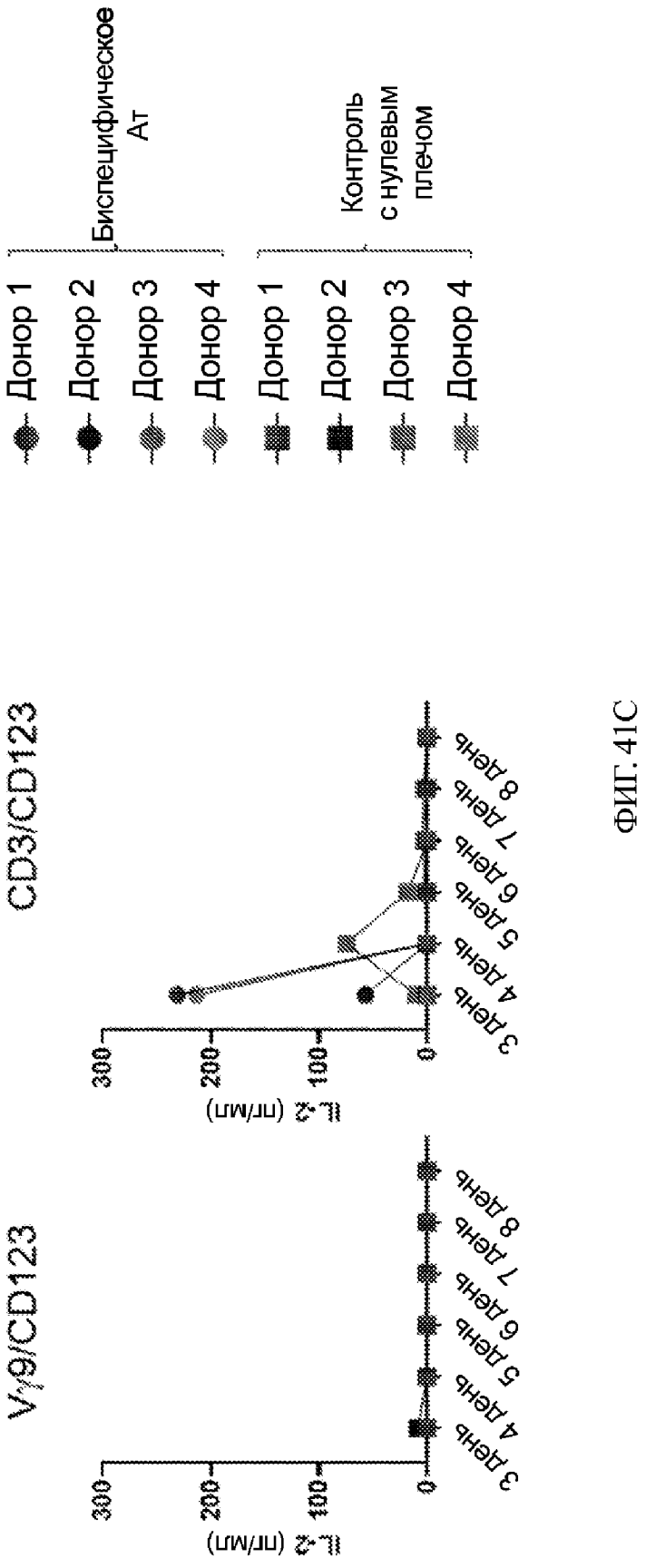
ФИГ. 40E


Vγ9/CD123
CD3/CD123
Vγ9/CD123
CD3/CD123
IFNγ (пг/мл)
TNFα (пг/мл)
гранзим B (пг/мл)
FAS (пг/мл)
FASL (пг/мл)
3 день
4 день
5 день
6 день
7 день
8 день
Донор 1
Донор 2
Донор 3
Донор 4
Биспецифическое Ат
Контроль с нулевым плечом

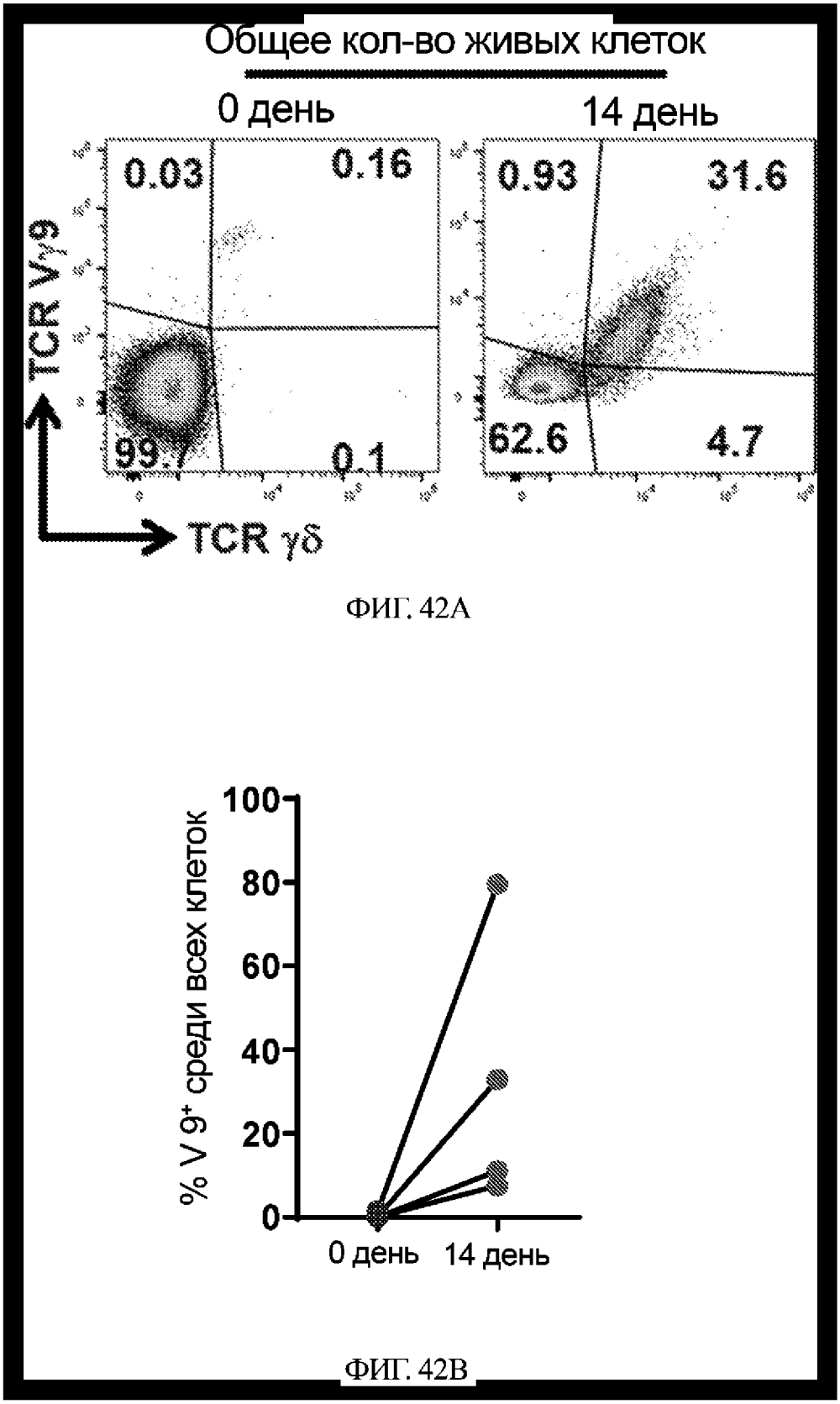
ФИГ. 41A


Vγ9/CD123
CD3/CD123
IL-6 (пг/мл)
IL-10 (пг/мл)
1000
800
600
400
200
0
-200
100
80
60
40
20
3 день
4 день
5 день
6 день
7 день
8 день
Донор 1
Донор 2
Донор 3
Донор 4
Биспецифиче
Ат
Донор 1
Донор 2
Донор 3
Донор 4
Контроль
с нулевым
плечом

ФИГ. 41B


Биспецифическое Ат
Контроль с нулевым плечом
Донор 1
Донор 2
Донор 3
Донор 4
Донор 1
Донор 2
Донор 3
Донор 4
Vγ9/CD123
CD3/CD123
IL-2 (пг/мл)
300
200
100
0
3 день
4 день
5 день
6 день
7 день
8 день

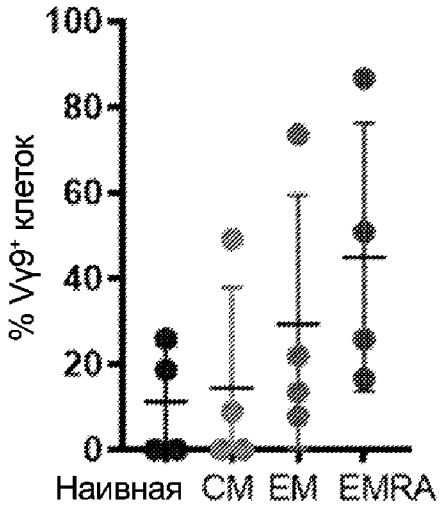
ФИГ. 41С

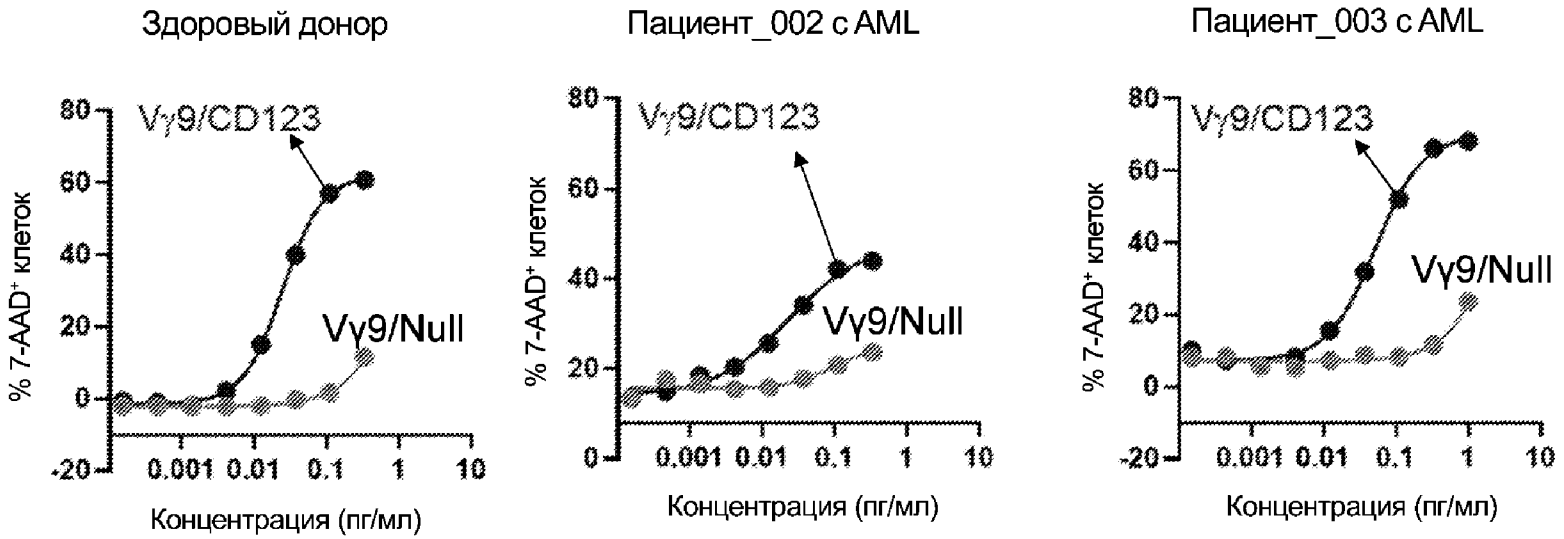


ФИГ. 42A

ФИГ. 42B

ФИГ. 42C





ФИГ. 42D