

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202293516** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2023.03.24**

**(51)** Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)  
**A61K 47/68** (2017.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

**(22)** Дата подачи заявки  
**2021.06.01**

**(54) АНТИТЕЛА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА КОМПЛЕКСЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕКЛАССИЧЕСКИЙ HLA-I И НЕОАНТИГЕН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

**(31)** 63/032,886; 17/199,258

**(72)** Изобретатель:  
**Вайданц Джон, Апчарч-Эндж Кэтрин**  
**(US)**

**(32)** 2020.06.01; 2021.03.11

**(33)** US

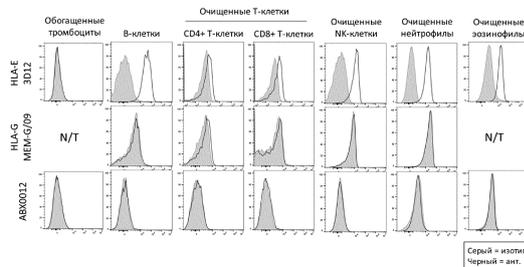
**(86)** PCT/US2021/035291

**(74)** Представитель:  
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,**  
**Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,**  
**Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,**  
**Костюшенкова М.Ю. (RU)**

**(87)** WO 2021/247608 2021.12.09

**(71)** Заявитель:  
**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ**  
**ИНТЕРНЭЙШНЛ ГМБХ (DE)**

**(57)** В настоящем изобретении предлагаются антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген, содержащие переменные домены тяжелой цепи (VH), переменные домены легкой цепи (VL) и определяющие комплементарность области (CDR), раскрытые в настоящем документе, а также способы и их применения.



202293516

A1

A1

202293516

# **АНТИТЕЛА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА КОМПЛЕКСЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕКЛАССИЧЕСКИЙ HLA-I И НЕОАНТИГЕН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

## **Описание**

### **Ссылка на родственные заявки**

**[0001]** Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента США № 17/199258, поданной 11 марта 2021 г., в настоящее время находящейся на рассмотрении, и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/032886, поданной 1 июня, 2020 г.; в настоящее время находящейся на рассмотрении, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

### **Сущность настоящего изобретения**

**[0002]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: (a) HLA-E\*0101 и неоантиген; (b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или (c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно

некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мышьиные антитела, химерные антитела, антитела верблюдовых, гуманизированные антитела или человеческие антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой TCR-подобные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мультиспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (ViTE). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой многофункциональные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антител с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

**[0003]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность,



содержат вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: (a) HLA-E\*0101 и неоантиген; (b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или (c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мышинные антитела, химерные антитела, антитела верблюдовых, гуманизированные антитела или человеческие антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой TCR-подобные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мультиспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой привлекающие T-клетки биспецифические активаторы (ViTE). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE связывается с белком CD3, ассоциированным с T-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный

домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой многофункциональные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

**[0004]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из

аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную

аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: HLA-E\*0101 и неоантиген; HLA-E\*0103 и неоантиген; или HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мышинные антитела, химерные антитела, антитела верблюдовых, гуманизированные антитела или человеческие антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой TCR-подобные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мультиспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11. Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую

аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой многофункциональные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления T-клетка представляет собой CD4+ T-клетку или CD8+ T-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

**[0005]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие

фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: (a) HLA-E\*0101 и неоантиген; (b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или (c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мышиные антитела, химерные антитела, антитела верблюдовых, гуманизированные антитела или человеческие антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой TCR-подобные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мультиспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой привлекающие T-клетки биспецифические активаторы (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с T-клеточным рецептором (TCR).

Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой многофункциональные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой CD4+ T-клетку или CD8+ T-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

**[0006]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты биспецифические антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из

аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат: (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты биспецифические антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат: (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере

на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: HLA-E\*0101 и неоантиген; HLA-E\*0103 и неоантиген; или HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мышечные антитела, химерные антитела, антитела верблюдовых, гуманизированные антитела или человеческие антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой многофункциональные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное

связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления T-клетка представляет собой CD4+ T-клетку или CD8+ T-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

**[0007]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие: (a) моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в настоящем документе, или биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в настоящем документе; и (b) фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

**[0008]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющую комплементарную область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющую комплементарную область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат (a) определяющую комплементарную область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарную область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие

фрагменты содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную

аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: HLA-E\*0101 и неоантиген; HLA-E\*0103 и неоантиген; или HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мышинные антитела, химерные антитела, антитела верблюдовых, гуманизированные антитела или человеческие антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой TCR-подобные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мультиспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11. Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую

аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой многофункциональные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления T-клетка представляет собой CD4+ T-клетку или CD8+ T-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак почки, рак легкого, рак яичника, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, хориокарциному, мелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак желудка, рак шейки матки или рак головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой миелому, лейкоз или лимфому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому или миелодиспластический синдром. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой B-клеточное злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

**[0009]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих: определяющую комплементарную область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%

идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат: переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих: определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат: переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: HLA-E\*0101 и неоантиген; HLA-E\*0103 и неоантиген; или HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышиное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизованное антитело или человеческое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело вводят в терапевтически эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак почки, рак легкого, рак яичника, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, хориокарциному, немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак желудка, рак шейки матки или рак головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой миелому, лейкоз или лимфому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому или миелодиспластический синдром. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

**[0010]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные



90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

**[0012]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат





антигенсвязывающие фрагменты содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

[0014] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам

осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL). Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим: (a) HLA-E\*0101 и неоантиген; (b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или (c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мышинные антитела, химерные антитела, антитела верблюдовых, гуманизированные антитела или человеческие антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой TCR-подобные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой мультиспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой

биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой многофункциональные антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антител с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

### **Краткое описание фигур**

[0015] Новые признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения можно получить, обратившись к нижеследующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемым чертежам, на которых:

[0016] На **фиг. 1А-фиг. 1D** приведены примеры идентификации и характеристик аффинности клона R4 клона 1 (R4c1) в отношении V-0025. (**Фиг. 1А**) фаговый и (**фиг. 1В**) моноклональный ELISA в растворе. Антиген в концентрации 1 мкг/мл. (**Фиг. 1С**) сенсограмма аффинности связывания и (**фиг. 1D**) кинетические данные.

[0017] На **фиг. 2А-фиг. 2D** представлен пример общего представления схемы сортировки для выделения клонов с созревшей аффинностью из R4c1. На **фиг. 2А-фиг. 2С** приведены примеры диаграмм сортировки клеток, демонстрирующих каждый раунд сортировки для первого раунда созревания аффинности. «Звездочка» указывает на отсортированную популяцию. Для сортировки R4 (**фиг. 2D**) использовали Koff с V-0025 в концентрации 10 нМ с использованием R4c1-IgG1 в концентрации 1 мкМ в различных временных точках в качестве поглотителя антител.

[0018] На **фиг. 3А-фиг. 3G** приведены примеры клонов, идентифицированных по созреванию аффинности R4c1. На **фиг. 3А-фиг. 3D** приведены примеры профилей связывания с антигеном-мишенью (V-0025) в концентрации 100 нМ. На **фиг. 3Е-фиг. 3G** приведены примеры профилей связывания клона R2A\_1 с мишенью (V-0025) в концентрации 10 нМ и с дополнительными пептидными/HLA-E-антигенами в концентрации 100 нМ.

[0019] На **фиг. 4** приведен пример связывания R2A\_1 с клетками A549-B4.

[0020] На **фиг. 5А-фиг. 5В** приведены примеры способа выделения для улучшенных клонов посредством созревания аффинности CDRL3-области R2A\_1. На **фиг. 5А** приведен пример связывания с мишенью (V-0025) родительского клона (R4 клон 1), исходной библиотеки созревания аффинности (R0) и библиотеки первого раунда сортировки (R1). На **фиг. 5В** приведены примеры Koff библиотеки созревания аффинности R1. Концентрация мишени (V-0025) составляет 10 нМ, причем концентрация R2A\_1-hIgG1 в качестве поглотителя антител составляет 1 мкМ в течение от 15 минут вплоть до 90 минут.

[0021] На **фиг. 6А-фиг. 6В** приведены примеры схем сортировки для выделения клонов с большей аффинностью связывания, чем у родительского. Диаграммы сортировки клеток демонстрируют (**фиг. 6А**) раунд 1 и (**фиг. 6В**) раунд 2 сортировки для созревания аффинности. Звездочка указывает на отсортированную популяцию. Для сортировки R2 использовали Koff с V-0025 в концентрации 10 нМ с использованием R2A\_1-IgG1 в концентрации 1 мкМ в течение 45 минут в качестве поглотителя антител.

[0022] На **фиг. 7** приведен пример идентификации клонов по созреванию аффинности CDRL3-области R2A\_1 и профиль связывания с V-0025 в концентрации 1 нМ и 0,1 нМ. Стрелка указывает на лучший клон.

[0023] На **фиг. 8А-фиг. 8В** приведены примеры данных QC для получения ABX0011.

[0024] На **фиг. 9А-фиг. 9К** приведены примеры специфичности, аффинности и стабильности связывания ABX0011. Специфичность к антигену по ELISA (**фиг. 9А**) HLA-E (клон 3D12) и (**фиг. 9В**) ABX0011. Для анализа ELISA антитела использовали в концентрации

1 мг/мл, а HLA-E/пептидные антигены использовали в концентрации 0,5 мг/мл. Моновалентную аффинность ABX0011 к мишени V-0025 определяли с использованием безмаркерного прибора ResoSens (Resonant Sensors, Inc. Arlington, TX) (фиг. 9С). Предел детектирования для ABX0011 по сравнению с клоном 3D12 оценивали с помощью ELISA (фиг. 9D и E). ABX0011 и HLA-E использовали в концентрации 1 мкг/мл, тогда как V-0025 титровали от 1 мкг/мл вплоть до 0,001 мкг/мл (фиг. D). На фиг. 9E показано, что мишень V-0025 использовали в концентрации 0,25 мкг/мл, тогда как ABX0011 и HLA-E титровали от 2 мкг/мл вплоть до 3,8 пг/мл ( $3,8 \times 10^{-6}$  мкг/мл). Термостабильность ABX0011 (фиг. 9F) оценивали с помощью ELISA. Связывание ABX0011 с HLA-E/VMAPRTLFL оценивали после инкубации антитела в мышинной сыворотке при 37°C в течение от 7 до 14 дней. Селективность связывания (фиг. 9G) клона 3D12 и ABX0011 с необработанными и обработанными пептидом клетками K562.E. Клетки K562.E обрабатывали 20 мМ пептида в течение 2 часов с последующим окрашиванием антителом в концентрации 1 мкг/мл. Дальнейшую оценку селективности связывания ABX0011 проводили с использованием ABX0012 (ABX0011 с IgG1 мыши) с родственными и неродственными пептидами. Окрашивание HLA-E (фиг. 9H) и ABX0012 (фиг. 9I) на обработанных пептидом и необработанных клетках K562.E. Предел детектирования для ABX0011 определяли с обработанными пептидом-мишенью V-0025 K562.E (фиг. 9J). Контроль представлял собой необработанные клетки K562.E и родительские клетки K562 (отсутствует экспрессия HLA-E) и клетки K562.E, обработанные нерелевантными пептидами (V-0034, V-0044, V-0046 и P-0550). Картирование эпитопов для ABX0011 проводили с использованием клеток K562.E, обработанных аланин-замещенными пептидами V-0025 (фиг. 9K).

[0025] На фиг. 10А-фиг. 10С приведены примеры специфичности связывания ABX0011 с клеточной линией, которая экспрессирует HLA-E и HLA-G (фиг. 10А), и не наблюдали связывание с мононуклеарными клетками периферической крови человека (huPBMC) и первичными эндотелиальными клетками пупочных сосудов человека (huVEC), лишенными HLA-G (фиг. 10В и фиг. 10С). Исследования связывания антител проводили при концентрации 1 мкг/мл. (Фиг. 10А) связывание с IFN $\gamma$ -стимулированными JEG3 дикого типа (WT, верхняя панель), E<sup>ko</sup> (средняя панель) и Tap-1<sup>ko</sup> (нижняя панель). (Фиг. 10В) связывание с huPBMC и (фиг. 10С) с huVEC.

[0026] На фиг. 11А-фиг. 11В приведены примеры связывания с клеточными линиями AML, которые экспрессируют как HLA-E, так и HLA-G (THP-1 и OCI-AML3) или экспрессируют только HLA-E (KG-1). Клетки AML окрашивали при концентрации антитела 1

мкг/мл с использованием 3D12 (HLA-E), MEM-G/09 (HLA-G) и W632 (пан-HLA I) (**фиг. 11А**). АВХ0012 (АВХ0011 с IgG1 мыши) титровали (от 10 до 0,004 мг/мл), и наблюдали связывание с положительными по мишени клеточными линиями AML (**фиг. 11В**).

[0027] На **фиг. 12А-фиг. 12D** приведены примеры АВХ0011-опосредованной НК-цитотоксичности в отношении линий опухолевых клеток, экспрессирующих мишень. НК-клетки совместно культивировали с обработанными пептидом V-0025 клетками K562.E или с клетками ТНР-1 с изотипическим контролем (hIgG1). Показана доля CD107а-положительных НК-клеток и CD107а-положительных NKG2A+ НК-клеток (**фиг. 12 А и фиг. 12В**). Доля мертвых клеток-мишеней (K562.E) и клеток ТНР-1 показана на **фиг. 12С и фиг. 12D** соответственно.

[0028] На **фиг. 13А-фиг. 13В** приведены примеры данных QС для получения АВХ0030, привлекающего Т-клетки биспецифического активатора, который содержит домены V<sub>L</sub> и V<sub>H</sub> АВХ0011, ковалентно связанные с анти-CD3 scFv-фрагментом.

[0029] На **фиг. 14** приведен пример анализа аффинности для АВХ0030.

[0030] На **фиг. 15** приведен пример того, что связывание АВХ0030 с клетками K562.E пептид-специфично. Только клетки K562.E, обработанные пептидом-мишенью V-0025, окрашивались АВХ0030 дозозависимым образом. Контрольные клетки, родительские K562 и K562.E без пептида, не окрашивались АВХ0030.

[0031] На **фиг. 16** приведены примеры гистограмм, иллюстрирующих, что АВХ0030 окрашивает человеческие CD3+ клетки, а не CD3- клетки. РВМС, окрашенные конъюгатом ГАИ-АРС и анти-CD3 (клон SK7) (нижняя левая гистограмма). РВМС, окрашенные анти-CD4 и конъюгатом ГАИ-АРС (верхняя левая гистограмма). Окрашивание CD3+ клеток АВХ0030 + конъюгат ГАИ-АРС (без SK7 Ab) (верхняя правая гистограмма). Двойное окрашивание анти-CD-4-РЕ и АВХ0030 + конъюгат ГАИ-АРС (верхняя правая гистограмма). Следует отметить в этой панели две популяции CD3+ клеток, представляющие CD4+ и CD8+ Т-клетки. Двойное окрашивание CD3+ клеток с использованием АВХ0030 и клона SK7-РЕ (нижняя правая гистограмма).

[0032] На **фиг. 17А-фиг. 17С** приведены примеры способности АВХ0030 специфически активировать CD8+ Т-клетки и перенаправлять Т-клеточный лизис положительных по мишени клеток. На **фиг. 17А** показан специфический перенаправленный Т-клеточный лизис клеток K562.E, обработанных пептидом-мишенью V-0025 с помощью АВХ0030. Некоторую лизисную активность наблюдали для клеток K562.E (необработанных) при использовании АВХ0030 в концентрации 10000 пМ (наивысшая концентрация). Также количественно

определяли экспрессию CD25 и CD107a CD8<sup>+</sup> Т-клетками, чтобы определить, может ли АВХ0030 неспецифически активировать Т-клетки. (**Фиг. 17В** и **фиг. 17С**) АВХ0030 демонстрировал минимальную активацию CD8<sup>+</sup> Т-клеток в присутствии необработанных клеток К562.Е (без мишени).

**[0033]** На **фиг. 18А-фиг. 18Е** приведены примеры сильной активности АВХ0030 по перенаправлению лизиса CD8<sup>+</sup> Т-клетками клеток ТНР-1. На **фиг. 18А** показано дозозависимое действие (от 10000 до 80 пМ) АВХ0030 по перенаправлению лизиса CD8<sup>+</sup> Т-клетками клеток ТНР-1. АВХ0030 активировал CD8<sup>+</sup> Т-клетки в присутствии клеток ТНР-1. На **фиг. 18В** показано дозозависимое действие АВХ0030 на долю CD25<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Дополнительными маркерами, демонстрирующими действие АВХ0030 на CD8<sup>+</sup> Т-клетки в присутствии клеток ТНР-1, являются увеличение доли CD107<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> Т-клеток (**фиг. 18С**) и увеличение доли положительных по перфोरину (**фиг. 18D**) и IFN $\gamma$  (**фиг. 18Е**) CD8<sup>+</sup> Т-клеток.

**[0034]** На **фиг. 19А-фиг. 19В** приведены примеры того, что иммунные клетки на периферии не связываются с АВХ0012. Общие РВМС, обогащенные или очищенные клетки тестировали в отношении экспрессии HLA-E, HLA-G или АВХ0012. Серый цвет представляет изотипическое окрашивание, а черная линия представляет окрашивание антитела. Окрашивание тромбоцитов соответствует 2 донорам. Окрашивание В-клеток соответствует 6 донорам. Окрашивание Т-клеток и NK-клеток соответствует 10 донорам. Окрашивание нейтрофилов и эозинофилов соответствует 7 донорам. Окрашивание DC соответствует 4 донорам. Окрашивание моноцитов соответствует 4 донорам. Окрашивание макрофагов соответствует 10 донорам. «N/T» означает «не тестировали».

**[0035]** На **фиг. 20А-фиг. 20В** приведены примеры того, что стимуляция РВМС с помощью IFN $\gamma$  не индуцирует связывание АВХ0012. РВМС стимулировали в течение ночи (**фиг. 20В**) с или (**фиг. 20А**) без IFN $\gamma$  и тестировали в отношении экспрессии HLA-E (клон 3D12), денатурированного HLA-E (клон MEM-E/02) или АВХ0023. Серый цвет представляет изотипическое окрашивание, а черная линия представляет окрашивание антитела. Окрашивание соответствует 2 донорам.

**[0036]** На **фиг. 21**. приведен пример того, что положительные по HLA-E положительные по HLA-G клеточные линии демонстрируют связывание АВХ0012 без стимуляции. Для окрашивания использовали или АВХ0012 (мышинный Fc), или АВХ0011 (человеческий Fc), в основном в зависимости от экспрессии клеточной линией рецептора Fc. Серый цвет представляет изотипическое окрашивание, а черная линия представляет окрашивание антитела.

[0037] На **фиг. 22** приведен пример того, что клеточные линии, которые демонстрируют связывание АВХ0012 без стимуляции, демонстрируют увеличение связывания АВХ0012 при стимуляции IFN $\gamma$ . Клетки стимулировали в течение 24 часов с помощью IFN $\gamma$ . Для окрашивания использовали или АВХ0012 (мышинный Fc), или АВХ0011 (человеческий Fc), в основном в зависимости от экспрессии клеточной линией рецептора Fc. Серый цвет представляет изотипическое окрашивание, а черная линия представляет окрашивание антитела.

[0038] На **фиг. 23** приведен пример того, что клеточные линии без HLA-E не демонстрируют связывание АВХ0011. Для окрашивания использовали АВХ0011 (человеческий Fc). Серый цвет представляет изотипическое окрашивание, а черная линия представляет окрашивание антитела.

[0039] На **фиг. 24А-фиг. 24В** приведены примеры того, что клеточные линии без HLA-G не демонстрируют связывание АВХ0012. Клетки (**фиг. 24А**) не стимулировали или (**фиг. 24В**) стимулировали в течение 24 часов с помощью IFN $\gamma$ . Серый цвет представляет изотипическое окрашивание, а черная линия представляет окрашивание антитела. «N/T» означает «не тестировали».

[0040] На **фиг. 25А-фиг. 25В** приведен пример того, что для связывания АВХ0012 требуется процессинг HLA-E и пептида Tap1. (**Фиг. 25А**) клетки JEG3 стимулировали в течение 24 часов с помощью IFN $\gamma$  в течение 24 часов перед окрашиванием. (**Фиг. 25В**) клетки OCI-AML3 не стимулировали. Для окрашивания использовали или АВХ0012 (мышинный Fc), или АВХ0011 (человеческий Fc). Серый цвет представляет изотипическое окрашивание, а черная линия представляет окрашивание антитела. «N/T» означает «не тестировали».

[0041] На **фиг. 26** приведен пример того, что AML PBMC связываются с АВХ0012. Клетки CD45dim тестировали в отношении связывания АВХ0012 в здоровых PBMC (n=6), AML PBMC (n=18), пуповинной крови (n=3) и в здоровом костном мозге (n=3). Процент связывания рассчитывают как процент связывания АВХ0012 минус процент связывания изотипическим контролем мышинным IgG1. \*\*p=0,0074.

[0042] На **фиг. 27** приведен пример того, что АВХ-0012 окрашивает клетки K562.E, обработанные специфическим пептидом. Клетки K562 и K562.HLA-E, обработанные пептидом V-0025 (VMAPRTLFL), осаждали, обрабатывали соединением OCI и мгновенно замораживали для получения блоков замороженных клеток для иммуногистохимии. Для окрашивания клеток K562.E + V-0025 и K562 использовали антитело АВХ-0012 (1,95 мкг/мл). Верхняя панель демонстрирует положительное окрашивание АВХ-0012, тогда как контрольные клетки

(нижняя панель) не окрашены. Эти результаты подтверждают способ применения АВХ-0012 для окрашивания замороженных тканевых срезов.

[0043] На **фиг. 28** приведен пример положительного окрашивания АВХ-0012 ткани человеческой плаценты и конкретно клеток трофобласта.

[0044] На **фиг. 29А и фиг. 29В** приведены примеры образцов замороженных срезов опухоли головы и шеи и нормальной прилегающей ткани (NAT). На **фиг. 29А** показано (слева) окрашивание с помощью анти-НLA-E антитела (2,25 мкг/мл) и (справа) с помощью антитела АВХ0012 (1,95 мкг/мл). На **фиг. 29В** показано (слева) окрашивание NAT с помощью анти-НLA-E антитела, но не с помощью антитела АВХ-0012 (справа).

[0045] На **фиг. 30** приведен пример образцов замороженных срезов аденокарциномы толстой кишки и NAT. Панель слева показывает окрашивание с помощью анти-НLA-E антитела (2,25 мкг/мл), а панель справа с помощью антитела АВХ0012 (1,95 мкг/мл).

[0046] На **фиг. 31А-фиг. 31В** приведены примеры образцов замороженных срезов плоскоклеточной карциномы легкого и NAT. На **фиг. 31А** показано (левая панель) окрашивание с помощью анти-НLA-E антитела (2,25 мкг/мл) и (правая панель) с помощью антитела АВХ0012 (1,95 мкг/мл). На **фиг. 31В** показано отсутствие окрашивания АВХ-0012 нормальной прилегающей легочной ткани.

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

[0047] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты антитела, содержащие по меньшей мере одну тяжелую цепь, содержащую переменный домен тяжелой цепи (VH), и по меньшей мере одну легкую цепь, содержащую переменный домен легкой цепи (VL). Каждый VH и VL содержит три определяющие комплементарность области (CDR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела представляют собой биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела связываются с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе дополнительно раскрыты способы лечения рака посредством введения антитела, которое селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и

неоантиген, модулируют иммунный ответ на раковые клетки, что приводит к лечению рака. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела представляют собой биспецифические антитела.

**[0048]** Традиционные подходы к лечению рака включают хирургическое вмешательство, облучение, химиотерапию и гормональную терапию. Однако такие методы терапии не доказали свою эффективность сами по себе. Разработка альтернативных средств предотвращения и/или лечения рака имеет первостепенное значение. Совсем недавнем качестве новых и многообещающих способов лечения рака появились подходы иммунотерапии и генной терапии с использованием антител и Т-лимфоцитов.

**[0049]** Молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС), называемые человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) у людей, играют критическую роль в распознавании организмом заболевания и результирующем иммунном ответе на рак и инвазивные антигены. Семейство генов HLA делится на две подгруппы, а именно HLA класса I (HLA-I) и HLA класса II (HLA-II), причем HLA-I дополнительно делится на классический HLA-I и неклассический HLA-I. Каждая молекула HLA образует комплекс с одним пептидом внутри клетки. На раковых клетках некоторые из комплексов пептид/HLA представлены уникально, что позволяет иммунной системе распознавать и уничтожать эти клетки. Клетки, декорированные этими уникальными комплексами пептид/HLA распознаются и уничтожаются цитотоксическими Т-клетками (CTL). Раковые клетки демонстрируют понижающую регуляцию экспрессии классического HLA-I но повышающую регуляцию экспрессии неклассического HLA-I (например HLA-E). Таким образом, повышающе отрегулированные уникально представленные комплексы неклассический HLA-I-пептид на раковых клетках являются новыми мишенями для разработки инновационных иммунотерапевтических средств для лечения рака.

#### **Определенная терминология**

**[0050]** Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится заявленный предмет изобретения. Следует понимать, что вышеизложенное общее описание и нижеследующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный предмет изобретения. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет изобретения.

**[0051]** При использовании в настоящем документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контексте явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «антитело» охватывает несколько антител, и ссылка на «антитела» в некоторых вариантах осуществления охватывает множество антител и так далее.

**[0052]** При использовании в настоящем документе все числовые значения или числовые диапазоны включают все целые числа в пределах таких диапазонов или охватывающие их и дробные части значений или целых чисел в пределах диапазонов или охватывающие их, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на диапазон 90-100%, включает 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97% и аналогичные значения, а также 91,1%, 91,2%, 91,3%, 91,4%, 91,5% и аналогичные значения, 92,1%, 92,2%, 92,3%, 92,4%, 92,5% и аналогичные значения и так далее. В качестве другого примера, ссылка на диапазон 1-5000 раз включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 раз и аналогичные значения, а также 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5 раза и аналогичные значения, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5 раза и аналогичные значения и так далее.

**[0053]** «Около» в отношении числа при использовании в настоящем документе относится к диапазону, включающему данное число и простирающемуся от 10% ниже данного числа до 10% выше данного числа. «Около» в отношении диапазона относится к охвату от 10% ниже нижнего предела диапазона до 10% выше верхнего предела диапазона.

**[0054]** При использовании в настоящем документе термин «МНС» относится к главному комплексу гистосовместимости, который представляет собой набор локусов генов, определяющих главный антигены гистосовместимости. Термин «HLA» при использовании в настоящем документе относится к человеческим лейкоцитарным антигенам, которые представляют собой антигены гистосовместимости, обнаруженные у людей. При использовании в настоящем документе «HLA» представляет собой человеческую форму «МНС», и данные термины используются взаимозаменяемо.

**[0055]** При использовании в настоящем документе «антитело» относится к гликопротеину, который проявляет специфичность связывания со специфическим антигеном. Антитела в настоящем документе также включают «антигенсвязывающую часть» или фрагменты антитела, которые способны связываться с антигеном. Термин включает, но без ограничения, поликлональные, моноклональные, моноспецифические, мультиспецифические (например, биспецифические антитела), природные, гуманизированные, человеческие, химерные, синтетические, рекомбинантные, гибридные, мутированные, привитые, фрагменты антител (например, часть полноразмерного антитела, обычно его антигенсвязывающую или

вариабельную область, например Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv-фрагменты) и получаемые *in vitro* антитела, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность. Термин также включает одноцепочечные антитела, например одноцепочечные Fv (sFv или scFv) антитела, в которых вариабельная тяжелая и вариабельная легкая цепи соединены вместе (непосредственно или через пептидный линкер) с образованием непрерывного полипептида.

**[0056]** При использовании в настоящем документе «CDR» относится к гипервариабельному домену иммуноглобулина (Ig). CDR определяют любым подходящим способом. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR могут быть определены в соответствии с любым вариантом из схемы нумерации Чотиа, схемы нумерации Кабата, комбинации Кабата и Чотиа, определения AbM, контактного определения и/или комбинации определений Кабата, Чотиа, AbM и/или контактного; и могут давать разные результаты.

**[0057]** При использовании в настоящем документе термин «селективно связывает» в контексте любого связывающего средства, например антитела, относится к связывающему средству, которое связывается специфически с антигеном или эпитопом, например с высокой аффинностью, и не связывается значительно с другими неродственными антигенами или эпитопами.

**[0058]** При использовании в настоящем документе термины «неоантиген» или «неопептид» используются взаимозаменяемо и относятся к пептиду, дифференциально экспрессируемому больной или подвергшейся стрессу клеткой (например, раковой клеткой) по сравнению со здоровой клеткой.

**[0059]** Термины «реципиент», «индивидуум», «субъект», «хозяин» и «пациент» используются взаимозаменяемо в настоящем документе и в некоторых случаях относятся к любому субъекту-млекопитающему, для которого желательна диагностика, лечение или терапия, особенно к людям. Ни один из этих терминов не требует наблюдения медицинского персонала.

**[0060]** При использовании в настоящем документе термины «лечение», «проведение лечения» и аналогичные в некоторых случаях относятся к введению средства или проведению процедуры с целью получения эффекта. Эффект может быть профилактическим наподобие полного или частичного предотвращения заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим наподобие осуществления частичного или полного излечения заболевания и/или симптомов заболевания. «Лечение» при использовании в настоящем документе может включать лечение заболевания или нарушения (например, рака) у млекопитающего, в частности у человека, и включает: (а) предотвращение возникновения заболевания или

симптома заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого еще не было диагностировано его наличие (например, включая заболевания, которые могут быть связаны с первичным заболеванием или вызваны им); (b) ингибирование заболевания, то есть прекращение его развития; и (c) облегчение заболевания, то есть вызывание регресса заболевания. Лечение может относиться к любым показателям успеха в лечении, или ослаблении, или предупреждении рака, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как ослабление; ремиссия; уменьшение симптомов или большая переносимость пациентом болезненного состояния; замедление или снижение скорости дегенерации; или менее изнуряющая конечная точка дегенерации. Лечение или ослабление симптомов основано на одном или нескольких объективных или субъективных параметрах; включая результаты осмотра врачом. Соответственно, термин «лечение» включает введение соединений или средств согласно настоящему изобретению для предупреждения или задержки, для ослабления или для остановки или ингибирования развития симптомов или состояний, связанных с заболеваниями (например, раком). Термин «терапевтический эффект» относится к уменьшению, устранению или предотвращению заболевания, симптомов заболевания или побочных эффектов заболевания у субъекта.

**[0061]** «Терапевтически эффективное количество» в некоторых случаях означает количество, которого при введении субъекту для лечения заболевания достаточно для осуществления лечения этого заболевания.

**[0062]** «Процент (%) идентичности» относится к степени, в которой две последовательности (нуклеотидные или аминокислотные) содержат одинаковые остатки в одинаковых положениях при выравнивании. Например, «аминокислотная последовательность на X% идентична SEQ ID NO: Y» относится к % идентичности аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: Y и точнее определяется как X% остатков в аминокислотной последовательности идентичны остаткам последовательности, раскрытой в SEQ ID NO: Y. Как правило, для таких расчетов используют компьютерные программы. Примеры программ, которые сравнивают и выравнивают пары последовательностей, включают ALIGN (Myers and Miller, 1988), FASTA (Pearson and Lipman, 1988; Pearson, 1990) и BLAST с учетом гэпов (Altschul et al., 1997), BLASTP, BLASTN или GCG (Devereux et al., 1984).

### **Главный комплекс гистосовместимости (МНС) или человеческие лейкоцитарные антигены (HLA)**

**[0063]** Главные комплексы гистосовместимости (МНС), также называемые у людей человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA), представляют собой гликопротеины,

экспрессируемые на поверхности ядерных клеток, которые действуют как протеомные сканирующие чипы, обеспечивая понимание состояния здоровья клеток. Они непрерывно отбирают пептиды из нормальных клеточных белков хозяина, раковых клеток, воспаленных клеток и клеток, инфицированных бактериями, вирусами и паразитами, и презентуют короткие пептиды на поверхности клеток для распознавания Т-лимфоцитами. Презентируемые пептиды также могут быть получены из белков, которые находятся вне рамки, или из последовательностей, встроенных в интроны, или из белков, трансляция которых инициируется в кодонах, отличных от обычного кодона метионина, АТГ.

[0064] У мышей и людей существует два класса МНС, а именно МНС I и МНС II. МНС I содержит подгруппы классического и неклассического МНС I.

#### ***Классический МНС I или HLA-I***

[0065] Классические молекулы МНС I включают HLA-A, HLA-B и HLA-C у людей и H-2-K, H-2-D, H-2-B и H-2-L у мышей. Классические молекулы МНС I высоко полиморфны и содержат более 2735 аллелей HLA-A, 3455 аллелей HLA-B и 2259 аллелей HLA-C. Классический МНС I экспрессируется на поверхности всех ядерных клеток и представляет пептиды CD8 Т-лимфоцитам. 30% белков в клеточном механизме быстро деградируют и являются первичными субстратами для презентации антигена классическим МНС I.

[0066] Для того чтобы пептид был презентируван классическими молекулами МНС I, белки сначала подвергаются процессингу посредством обычного пути процессинга (убиквитин-протеасомная система), который начинается с деградации белка в протеасоме и зависимого от транспортер-ассоциированного белка (ТАР) транспорта пептидов в эндоплазматический ретикулум (ER) и заканчивается загрузкой пептидов в пептид-связывающий карман HLA. Белки, которые участвуют в обычном пути процессинга, вместе известны как механизм процессинга антигена (АРМ) и включают протеасому, комплекс ТАР, тапазин, аминопептидазу эндоплазматического ретикулума (ERAAP), иммуноглобулин-связывающий белок (BiP), кланексин и кальретикулин. Клетки, лишённые протеасомных субъединиц, ТАР1/2, ErP57 или кальретикулина, содержат меньше классических молекул МНС I на своей поверхности.

#### ***Неклассический МНС I или HLA-I***

[0067] Неклассические молекулы МНС I включают HLA-E, HLA-F и HLA-G и содержат ограниченное число полиморфизмов. Они играют роль в регуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов. Неклассические молекулы МНС I презентуют пептиды, генерируемые как обычным путем процессинга, так и альтернативным путем процессинга в здоровых и

болезненных состояниях, и представляют собой новый набор маркеров для нацеливания на болезненные состояния (например, рак).

### HLA-E

**[0068]** Неклассическая молекула МНС класса I, HLA-E, является непалиморфной. В природе было идентифицировано 13 аллелей HLA-E только с двумя функциональными вариантами, а именно HLA-E\* 0101 и HLA-E\*0103. Различие между HLA-E\*0101 (HLA-E<sup>107R</sup>) и \*0103 (HLA-E<sup>107G</sup>) заключается в разнице в одной аминокислоте в положении 107, которое находится вне пептид-связывающего кармана. Аналогично классическим молекулам МНС I, HLA-E экспрессируется во всех клетках с ядром, однако обычно с более низкими уровнями. Экспрессия молекулы HLA-E в клетках и тканях обычно увеличивается во время стресса и заболевания. Таким образом, HLA-E дифференциально экспрессируется в подвергшейся стрессу или больной клетке (например, раковой клетке) по сравнению со здоровой клеткой.

**[0069]** В здоровых клетках HLA-E презентует пептиды, полученные из классических молекул МНС и неклассической молекулы HLA-G или для ингибирования, или для стимуляции активности NK-клеток и субпопуляции CD8 T-клеток посредством взаимодействия с рецептором CD94/NKG2. В зависимости от конкретного пептида, презентуемого HLA-E, комплекс HLA-E взаимодействует или с CD94/NKG2A, или с CD94/NKG2C для ингибирования или активации NK-клеток и субпопуляции CD8 T-клеток соответственно.

**[0070]** Другим сигнальным пептидом, который имеет общие характеристики с сигнальными пептидами, полученными из классических молекул HLA-I, является сигнальный пептид, полученный из неклассического HLA-G. Экспрессия HLA-G в нормальных физиологических условиях строго регулируется, при этом ограниченная экспрессия обнаруживается в относительно небольшом количестве тканей и клеток организма. HLA-G играет ключевую роль в качестве молекулы иммунной толерантности, и ее экспрессия наблюдается в раковых тканях/клетках. Кроме того, сигнальный пептид из HLA-G подвергается процессингу обычным путем процессинга антигена и доставляется в эндоплазматический ретикулум пептидным транспортером TAP. Согласно некоторым вариантам осуществления сигнальный пептид представляет собой VMAPRTLFL (SEQ ID NO: 18).

### **[0071] Экспрессия и презентация пептидов HLA-E в раковых клетках**

**[0072]** Клетки с дефицитом одного или нескольких компонентов АРМ загружают пептиды в молекулы МНС класса I через альтернативные пути процессинга, которые не

зависят от АРМ-зависимого обычного пути процессинга. АРМ-дефицитные клетки не только несут меньшее количество классических молекул МНС I на своей поверхности, но также демонстрируют повышение плотности молекул HLA-E на клеточной поверхности, а также увеличение репертуара презентруемых пептидов. Альтернативные пути процессинга включаются конститутивно и производят пептиды как в здоровых, так и в больных клетках. Однако эти пептиды не презентруются здоровыми клетками; вместо этого они презентуются только на больных или подвергшихся стрессу клетках. Таким образом, различные пептидные репертуары, генерируемые АРМ-дефектными клетками, также известные как «эпитопы Т-клеток, связанные с нарушением процессинга пептидов» (TEIPP), представляют собой новые мишени, уникальные для раковых клеток, и представляют собой идеальные мишени для разработки терапевтических средств в лечении рака.

**[0073]** В стрессовом или болезненном состоянии (например, при раке), подвергшаяся стрессу или больная клетка (например, раковая клетка) дифференциально экспрессирует комплекс, содержащий HLA-E и пептид, полученный из неклассической молекулы HLA-G. Комплекс, содержащий HLA-E и пептид, полученный из неклассической молекулы HLA-G, дифференциально экспрессируется на подвергшейся стрессу или больной клетке по сравнению со здоровой клеткой. Нацеливание на этот комплекс индуцирует иммунный ответ в отношении клетки, экспрессирующей комплекс.

### ***МНС II или HLA-II***

**[0074]** Молекулы МНС II у людей включают HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR, а у мышей включают H-2 I-A и H-2 I-E. Экспрессия МНС II более ограничена В-клетками, дендритными клетками, макрофагами, активированными Т-клетками и эпителиальными клетками тимуса, и молекулы МНС II презентуют пептиды CD4 лимфоцитам.

### **Антитела, нацеленные на комплекс, содержащий неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген**

**[0075]** Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты антитела, которые нацелены на комплекс, содержащий неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат по меньшей мере одну тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи (VH), и по меньшей мере одну легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи (VL). Каждый VH и VL содержит три определяющие комплементарность области (CDR). Аминокислотные последовательности VH и VL и CDR определяют специфичность связывания

антигена и силу связывания антигена у антитела. Аминокислотные последовательности VH и VL и CDR приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Антитела**

<b>Последовательности моноклональных антител человека, которые связывают комплекс, содержащий HLA-E и сигнальные пептиды классических HLA (ABX-0010, 0011, 0030, 0012)</b>		
	<b>ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ</b>	<b>SEQ ID NO:</b>
<b>CDR1 легкой цепи</b>	QSISY	1
<b>CDR2 легкой цепи</b>	AAS	2
<b>CDR3 легкой цепи</b>	QQAAYPSL	3
<b>CDR1 тяжелой цепи</b>	GFTFSSYA	4
<b>CDR2 тяжелой цепи</b>	IAYGGGAT	5
<b>CDR3 тяжелой цепи</b>	AKGLSNFDY	6
<b>Варибельный домен легкой цепи</b>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAAYPSLFGQGTKVEIK	7
<b>Варибельный домен тяжелой цепи</b>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGLVTVSS	8
<b>Легкая цепь (каппа человека)</b>	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAAYPSLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	19
<b>Тяжелая цепь (IgG1 человека)</b>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGLVT	20

	VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
<b>Тяжелая цепь (IgG1 человека)</b> с усиленным связыванием FcγR с мутацией DLE (Ser239Asp/Ala330Leu /Ile332Glu)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	21
<b>Легкая цепь (каппа мыши)</b>	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQAAYPSLFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFP PSSEQLTSGGASVVCFLNMFYPKDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCE ATHKTSTSPIVKSFNRNEC	22
<b>Тяжелая цепь (IgG1 мыши)</b>	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGLVT VSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEP	23

	VTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSPR PSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEV SSVFIFPPKPKDVL TITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSW FVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLN GKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK NTQPIMNTNGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHE GLHNHHTTEKSLSHSPGK	
<b>Последовательности моноклональных антител мыши, связывающие CD3</b>		
<b>CDR1 легкой цепи</b>	TGAVTTSNY	<b>9</b>
<b>CDR2 легкой цепи</b>	GTN	<b>10</b>
<b>CDR3 легкой цепи</b>	ALWYSNLWV	<b>11</b>
<b>CDR1 тяжелой цепи</b>	GFTFNTYA	<b>12</b>
<b>CDR2 тяжелой цепи</b>	IRSKYNNYAT	<b>13</b>
<b>CDR3 тяжелой цепи</b>	VRHGNGNSYVSWFAY	<b>14</b>
<b>Варибельный домен легкой цепи</b>	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV QEKPDLHFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTIT GAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	<b>15</b>
<b>Варибельный домен тяжелой цепи</b>	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWW RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSQSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNGNSYVSWF AYWGQGLTVTVSS	<b>16</b>

**[0076]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело не характеризуется аффинностью связывания с отдельно взятым неклассическим HLA-I. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело не характеризуется аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело не

характеризуется аффинностью связывания с комплексом, содержащим неклассический HLA-I и нерелевантный неоантиген.

**[0077]** Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

**[0078]** Согласно некоторым вариантам осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E, HLA-F, HLA-G или HLA-H. Согласно некоторым вариантам осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101. Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0103.

**[0079]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E\*0101 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E\*0101 и неоантиген, и с комплексом HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления комплекс содержит HLA-E и неоантиген в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

**[0080]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой мышинное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой химерное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело верблюдовых. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой человеческое антитело.

**[0081]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой TCR-подобное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой однодоменное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления однодоменное антитело представляет собой однодоменное антитело верблюдовых.

**[0082]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело

представляет собой биспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (ViTE). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE связывается с белком CD3ε, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой многофункциональное антитело.

**[0083]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группировку. Терапевтическая группировка включает, но без ограничения, цитотоксин, химиотерапевтическое лекарственное средство, иммунодепрессант и радиоизотоп. Цитотоксин или цитотоксическое средство включает любое средство, которое причиняет вред клеткам (например, убивает). Примеры включают, но без ограничения, таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубицин, даунорубицин, дигидроксиантрациндион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол и пуромицин и их аналоги или гомологи. Подходящие химиотерапевтические средства включают, но без ограничения, антиметаболиты (например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, флударабин, 5-фторурацил, декарбазин, гидроксимочевину, азатиоприн, гемцитабин и кладрибин), алкилирующие средства (например, мехлорэтамин, тиоэпу, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU) и ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфан, дибромманнит, стрептозотоцин, митомицин С и цис-диаминдихлорплатину (II) (DDP) цисплатин), антрациклины (например, даунорубицин (в прошлом дауномицин) и доксорубицин), антибиотики (например, дактиномицин (в прошлом актиномицин), блеомицин, митрамицин и антрамицин (AMC)) и антимитотические средства (например, винкристин, винбластин, доцетаксел, паклитаксел и винорельбин). Подходящие радиоизотопы включают, но без ограничения, йод-131, иттрий-90 или индий-111. Другими примерами терапевтических группировок являются белок или полипептид, обладающие желаемой биологической активностью. Такие белки могут включать, например, ферментативно активный токсин или его активный фрагмент, такой как абрин, рицин А, экзотоксин синегнойной палочки или дифтерийный токсин; белок, такой как фактор некроза опухоли или интерферон-γ; или модификаторы биологического ответа, такие как, например, лимфокины, интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), гранулоцитарно-

макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или другие факторы роста.

**[0084]** Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген, индуцирует иммунный ответ. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию NK-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с белком CD3, ассоциированным с TCR, индуцирует иммунный ответ. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию T-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления T-клетка представляет собой CD8+ T-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL). Согласно некоторым вариантам осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

#### ***Вариабельный домен антитела (VL и VH)***

**[0085]** В настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи (VL). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат вариабельный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

**[0086]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи (VH). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

**[0087]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен тяжелой цепи (VH). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат переменный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и переменный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

#### ***Тяжелая цепь и легкая цепь антитела***

**[0088]** В настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат легкую цепь (LC). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам

осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

**[0089]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат тяжелую цепь (HC). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат HC, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

**[0090]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат LC, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

**[0091]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела

содержат тяжелую цепь (НС). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат НС, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

**[0092]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (НС). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат LC, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и НС, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и НС имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и НС имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

**[0093]** В настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат легкую цепь (LC). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по

меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

**[0094]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат тяжелую цепь (HC). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат HC, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23.

**[0095]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC). Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат LC, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и HC, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и HC имеет

аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23.

***Определяющие комплементарность области (CDR) антитела***

**[0096]** В настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат легкую цепь, содержащую определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

**[0097]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, причем данные антитела содержат тяжелую цепь, содержащую определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

**[0098]** Также в настоящем документе раскрыты антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, и содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

**[0099]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, и содержат по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат по меньшей мере одну из

CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3.

**[00100]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержат по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей

аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6.

**[00101]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержат по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела содержат по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6.

#### Биспецифические антитела

**[00102]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитела, раскрытые настоящем документе, представляют собой биспецифические антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTE). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE связывается с белком CD3ε, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR).

**[00103]** Согласно некоторым вариантам осуществления BiTE содержит анти-CD3 антитело или его фрагмент, такие как UCST1, OKT3, F6A, L2K, муромонаб, отеликсизумаб, теплизумаб, висилизумаб, CD3-12, MEM-57, 4D10A6, CD3D или TR66.

**[00104]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) переменный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00105]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00106]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную

последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00107]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00108]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00109]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00110]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00111]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или

вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00112]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00113]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00114]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100%

идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00115]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00116]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00117]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) переменный

домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00118]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00119]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00120]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи,

имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00121]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00122]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00123]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (б) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00124]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (б) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую

комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

### **Способы лечения**

**[00125]** В настоящем документе предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение антитела, которое селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген, как раскрыто в настоящем документе.

**[00126]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело не характеризуется аффинностью связывания с отдельно взятым неклассическим HLA-I. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело не характеризуется аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело не характеризуется аффинностью связывания с комплексом, содержащим неклассический HLA-I и нерелевантный неоантиген.

**[00127]** Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой. Согласно некоторым вариантам осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

**[00128]** Согласно некоторым вариантам осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E, HLA-F, HLA-G или HLA-H. Согласно некоторым вариантам осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0101. Согласно некоторым вариантам осуществления HLA-E представляет собой HLA-E\*0103.

**[00129]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E\*0101 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E\*0101 и неоантиген, и с комплексом HLA-E\*0103 и неоантиген. Согласно некоторым вариантам

осуществления комплекс содержит HLA-E и неоантиген в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

**[00130]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

**[00131]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

**[00132]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100%

идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

**[00133]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

**[00134]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

**[00135]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

**[00136]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23.

**[00137]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23.

**[00138]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

**[00139]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

**[00140]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и переменный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

**[00141]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных

последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

**[00142]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

**[00143]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по

меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

**[00144]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит, HLA-E и неоантиген содержат, по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи,

имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3.

**[00145]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит, HLA-E и неоантиген содержат, по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6.

**[00146]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит, HLA-E и неоантиген содержат, по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную

аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной

последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6.

**[00147]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00148]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий

аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00149]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00150]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00151]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по

меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00152]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00153]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00154]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной

последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00155]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00156]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00157]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%,

89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00158]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00159]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00160]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00161]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00162]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00163]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00164]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00165]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую

аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00166]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00167]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую

комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00168]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой мышинное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой химерное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело верблюдовых. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой человеческое антитело.

**[00169]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой TCR-подобное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой однодоменное антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления однодоменное антитело представляет собой однодоменное антитело верблюдовых.

**[00170]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой привлекающий T-клетки биспецифический активатор (ViTE). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE связывается с белком CD3, ассоциированным с T-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления ViTE связывается с белком CD3ε, ассоциированным с T-клеточным рецептором (TCR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой многофункциональное антитело.

**[00171]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группировку. Терапевтическая группировка включает, но без ограничения, цитотоксин, химиотерапевтическое лекарственное средство, иммунодепрессант и радиоизотоп. Цитотоксин или цитотоксическое средство включает любое средство, которое причиняет вред клеткам (например, убивает). Примеры включают, но без

ограничения, таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубицин, даунорубицин, дигидроксиантрациндион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол и пурамицин и их аналоги или гомологи. Подходящие химиотерапевтические средства включают, но без ограничения, антиметаболиты (например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, флударабин, 5-фторурацил, декарбазин, гидроксимочевину, азатиоприн, гемцитабин и кладрибин), алкилирующие средства (например, мехлорэтамин, тиоэпу, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU) и ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфан, дибромманнит, стрептозотоцин, митомицин С и цис-диаминдихлорплатину (II) (DDP) цисплатин), антрациклины (например, даунорубицин (в прошлом дауномицин) и доксорубицин), антибиотики (например, дактиномицин (в прошлом актиномицин), блеомицин, митрамицин и антрамицин (АМС)) и антимитотические средства (например, винкристин, винбластин, доцетаксел, паклитаксел и винорельбин). Подходящие радиоизотопы включают, но без ограничения, йод-131, иттрий-90 или индий-111. Другими примерами терапевтических группировок являются белок или полипептид, обладающие желаемой биологической активностью. Такие белки могут включать, например, ферментативно активный токсин или его активный фрагмент, такой как абрин, рицин А, экзотоксин синегнойной палочки или дифтерийный токсин; белок, такой как фактор некроза опухоли или интерферон- $\gamma$ ; или модификаторы биологического ответа, такие как, например, лимфокины, интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или другие факторы роста.

**[00172]** Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген, индуцирует иммунный ответ. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию NK-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления селективное связывание антитела с белком CD3, ассоциированным с TCR, индуцирует иммунный ответ. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию Т-клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления Т-клетка представляет собой CD8<sup>+</sup> Т-клетку. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL).

**[00173]** Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак почки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак яичника. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой колоректальный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой хориокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC). Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак желудка. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой миелому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой лейкоз. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой лимфому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой множественную миелому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

**[00174]** Согласно некоторым вариантам осуществления раковая клетка дифференциально экспрессирует неоантиген. Согласно некоторым вариантам осуществления раковая клетка дифференциально экспрессирует HLA-E. Согласно некоторым вариантам осуществления раковая клетка дифференциально экспрессирует комплекс, содержащий HLA-E и неоантиген.

**[00175]** Для применения со способами, раскрытыми в настоящем документе, предполагается любой подходящий путь введения. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело вводят с помощью внутривенного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело вводят с помощью подкожного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело вводят местно. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело вводят системно (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, перорально, интраназально, сублингвально). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело составляют в виде мази, лосьона или эмульсии. Согласно

некоторым вариантам осуществления антитело составляют в виде раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело составляют для местного, перорального, трансбуккального или назального введения.

**[00176]** Согласно некоторым вариантам осуществления за индивидуумом наблюдают до введения антитела. Симптомы идентифицируют и оценивают их тяжесть. Антитело, описанное в настоящем документе, вводят отдельно или в комбинации с дополнительными видами лечения, единожды или многократно, как рассмотрено в настоящем документе или известно специалисту в данной области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления за индивидуумом наблюдают таким образом, что определяют эффективность схемы лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления схему лечения изменяют в ответ на предварительные результаты лечения, так что изменяется доза, или частота, или доза и частота лечения для достижения желаемого уровня ответа субъекта с точки зрения облегчения симптомов, уменьшения побочных эффектов или комбинации облегчения симптомов и уменьшения побочных эффектов.

#### **Фармацевтические композиции**

**[00177]** Также в настоящем документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие (а) антитело, которое селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например HLA-E) и неоантиген, как раскрыто в настоящем документе, и (b) фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

**[00178]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

**[00179]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

**[00180]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

**[00181]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

**[00182]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70%

идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

**[00183]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

**[00184]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23.

**[00185]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и тяжелую

цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23.

**[00186]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

**[00187]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

**[00188]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), имеющий аминокислотную последовательность, по

меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

**[00189]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

**[00190]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

**[00191]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

**[00192]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит, HLA-E и неоантиген содержат, по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную

аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3.

**[00193]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит, HLA-E и неоантиген содержат, по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в

SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6.

**[00194]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит, HLA-E и неоантиген содержат, по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере

на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело содержит по меньшей мере одну из CDR1 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6.

**[00195]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по

меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00196]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00197]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00198]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH),

содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00199]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00200]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00201]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00202]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00203]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или

вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00204]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00205]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00206]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100%

идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00207]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00208]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00209]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 23; и (b) переменный

домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

**[00210]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00211]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00212]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00213]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00214]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных

под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00215]** Согласно некоторым вариантам осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

**[00216]** Согласно некоторым вариантам осуществления вспомогательные вещества для применения с композициями, раскрытыми в настоящем документе, включают малеиновую кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, бикарбонат натрия, фосфат натрия, гистидин, глицин, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, хлорид цинка, воду, декстрозу, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и поверхностно-активное вещество полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

**[00217]** Согласно некоторым вариантам осуществления композиции дополнительно содержат дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство. Химиотерапевтические средства могут включать, помимо прочего, цитотоксические средства, антиметаболические средства (например, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пуринов, аналоги пиримидинов и так далее), ингибиторы топоизомеразы (например, производные камптотецина, антрацендион, антрациклины, эпиподофиллотоксины, хинолиновые алкалоиды и так далее), антимицротубулиновые средства (например, таксаны, алкалоиды барвинка), ингибиторы синтеза белка (например, цефалотаксин, производные камптотецина, хинолиновые алкалоиды), алкилирующие средства (например, алкилсульфонаты, этиленимины, азотистые иприты, нитрозомочевины, производные платины, триазены и так далее), алкалоиды, терпеноиды и ингибиторы киназ.

**[00218]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело и терапевтическое средство находятся в одном и том же составе. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело и терапевтическое средство находятся в разных составах. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело, описанное в настоящем документе, применяют перед введением другого терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело, описанное в настоящем документе, применяют одновременно с введением другого терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело, описанное в настоящем документе, применяют после введения другого терапевтического средств.

**[00219]** Фармацевтические составы изготавливают совместимыми с конкретным местным, регионарным или системным путем введения или доставки. Таким образом, фармацевтические составы включают носители, разбавители или вспомогательные вещества, подходящие для введения определенными путями. Конкретными неограничивающими примерами путей введения композиций в настоящем документе являются парентеральное, например внутривенное, внутриартериальное, внутрикожное, внутримышечное, подкожное, внутривлепральное, трансдермальное (топическое), трансмукозальное, внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, ректальное, пероральное (алиментарное), мукозальное введение и любой другой состав, подходящий для способа лечения или протокола введения.

**[00220]** Растворы или суспензии, используемые для парентерального применения, включают: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические

растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфат натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты; и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Согласно некоторым вариантам осуществления pH регулируют кислотами или основаниями, такими как соляная кислота или гидроксид натрия.

**[00221]** Фармацевтические составы для инъекций включают стерильные водные растворы (в случае растворимости в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Согласно некоторым вариантам осуществления носитель представляет собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и аналогичные соединения) или подходящие их смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления текучесть поддерживается, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Антибактериальные и противогрибковые средства включают, например, парабены, хлорбутанол, фенол, аскорбиновую кислоту и тимеросал. Согласно некоторым вариантам осуществления в композицию включают изотонические средства, например сахара; многоатомные спирты, такие как маннит или сорбит; или хлорид натрия. В некоторых случаях также включают средство, которое замедляет абсорбцию, например моностеарат алюминия или желатин продлевают абсорбцию инъекционных композиций.

**[00222]** Стерильные инъекционные составы получают путем объединения активной композиции в требуемом количестве в соответствующем растворителе с одним из вышеуказанных ингредиентов или их комбинацией. Как правило, дисперсии получают путем включения активной композиции в стерильный носитель, содержащий основную дисперсионную среду и любой другой ингредиент. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способы получения включают, например, вакуумную сушку и лиофилизацию, которые дают порошок активного ингредиента и любого дополнительного желаемого ингредиента из предварительно полученного их раствора.

**[00223]** Для трансмукозального или трансдермального введения в составе используют пенетранты, подходящие для подлежащего проникновению барьера. Такие пенетранты известны в данной области техники и включают, например, для трансмукозального введения детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления трансмукозальное введение осуществляют с помощью назальных спреев, ингаляционных устройств (например, аспираторов) или суппозиторий. Для трансдермального введения активные соединения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей, кремов или пластырей.

**[00224]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические составы изготавливают с носителями, которые защищают от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением или материал для отсроченного высвобождения, такой как глицерилмоностеарат или глицерилстеарат. Согласно некоторым вариантам осуществления составы также доставляют с использованием готовых изделий, таких как имплантаты и микрокапсулированные системы доставки, для обеспечения местной, регионарной или системной доставки или контролируемого или замедленного высвобождения.

### **Примеры**

**[00225]** Нижеследующие примеры приведены с целью иллюстрации различных вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Настоящие примеры вместе с описанными в настоящем документе способами дают актуальное представление о предпочтительных вариантах осуществления, представляют собой иллюстрацию и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Изменения в них и другие применения, которые охватываются сущностью настоящего изобретения, определенной объемом формулы изобретения, будут понятны специалистам в данной области техники.

#### **Пример 1. Получение антител**

**[00226]** R4 клон 1 (R4c1) был впервые выделен из полусинтетической фаговой библиотеки человеческих антител. В кратком изложении это было сделано следующим образом. Библиотеку фагового дисплея человеческих scFv антител ( $1,42 \times 10^9$  клонов), сконструированную Creative Biolabs (фаговая библиотека HuScL-2), использовали для скрининга в отношении комплекса сигнальный пептид HLA-G/HLA-E\*0103 (ABI-V-0025; VMAPRTLFL). В кратком изложении, 30 мкг смеси пяти комплексов внутренний пептид/HLA-

A2\*0201 (ABI-AV-007-Biot, ABI-AV-0010-Biot, ABI-AV-0014-Biot, ABI-AV-0019 и ABI-AV-0030-Biot) использовали для обеднения и предварительного блокирования с последующим обогащением 50 мкг ABI-V-0025. Коэффициент обогащения фаговой библиотеки составлял  $2,73 \times 10^6$  (вход фагов:  $5 \times 10^{11}$ , выход фагов:  $1,83 \times 10^5$ ). Этот процесс повторяли для второго раунда биопэннинга с коэффициентом обогащения  $4,03 \times 10^2$ . Этот процесс повторяли для третьего раунда биопэннинга, но с использованием 20 мкг смеси комплексов для обеднения (коэффициент обогащения  $2,31 \times 10^2$ ). Для четвертого раунда биопэннинга использовали 50 мкг ABI-V-0018 для обеднения и предварительного блокирования с последующим обогащением 50 мкг ABI-V-0025 (коэффициент обогащения 44). Из выхода фагов четвертого раунда биопэннинга отбирали и секвенировали 40 клонов, обнаружив одну уникальную последовательность. Этот клон был обозначен R4 клон 1 (R4c1) (**фиг. 1А-фиг. 1В**). Для определения аффинности антитела R4c1 его разводили в 0,1% БСА, 0,1% Tween-20, буфере PBS для разведения/промывки и иммобилизовали на наконечнике биосенсора ForteBio Octet Protein A в концентрации 20 мкг/мл в течение 50 секунд. Затем наконечники промывали в буфере для разведения/промывки в течение 50 секунд. Ассоциацию при связывании антитела измеряли с использованием шести концентраций (серийные разведения, начиная с 100 мкг/мл в буфере для разведения/промывки) канонического мономерного комплекса 0025-Е 01:03 в течение 150 секунд, сразу после чего следовала диссоциация (буфер для разведения/промывки) в течение 150 секунд (**фиг. 1С**). Равновесная константа диссоциации (KD) для клона R4 (клон 1) составила 411 нМ (**фиг. 1D**).

**[00227]** *Созревание аффинности R4c1: Цикл 2:* Для увеличения аффинности связывания клона R4c1 с V-0025 конструкцию R4c1 scFv клонировали в дрожжевой вектор для создания библиотеки мутантов R4c1 путем замены двух аминокислот в области CDRH3. В кратком изложении, в созданной библиотеке дрожжевого дисплея использовали дрожжевые компетентные клетки EBY100, которые были подготовлены для трансформации путем инкубации в 100 мМ ацетата лития (LiAc, Sigma) и 10 мМ дитиотреитола (DTT, Sigma). Электропорацию проводили с использованием GenePulser (BioRad) с дрожжами, доведенными до 60 OD на 2 мм кювету (BioRad) в 10 мМ LiAc с 1 мкг клонов scFv и 100 нг pYES3 (ThermoFisher), измененного так, чтобы он включал Aga2 после промотора GAL1 и эпитопную метку Flag (DYKDDDDK) после scFv. Для определения количества трансформантов 100 мкл разведений 1/10, 1/100 и 1/1000 трансформированных дрожжей наносили на чашки с глюкозой без триптофана и урацила (D-UT, Текпова). Эффективность трансформации рассчитывали после инкубации при 30°C в течение 2 дней. Затем отбирали случайные клоны с помощью ПЦР

для разнообразия вставок. Дрожжи выращивали при 30°C при встряхивании при 200 об/мин в бульоне CM с глюкозой без триптофана и урацила (D-UT, Teknova). Поверхностную индукцию scFv получали путем выращивания дрожжей в течение по меньшей мере 20 часов в бульоне CM с галактозой без триптофана и урацила (G-UT, Teknova) с добавлением 0,1% раффинозы (Sigma) (GR-UT).

**[00228]** Дрожжи окрашивали после первого блокирования 2% БСА в PBS с 0,05% tween (блокирующий буфер) в течение от 30 минут до 1 часа при комнатной температуре при вращении. Затем дрожжи инкубировали с мономерами комплекса биотинилированный пептид/HLA на льду в течение от 30 до 90 минут в зависимости от концентрации мономера. Вторичное мечение осуществляли с помощью стрептавидина PE (ThermoFisher) и эпитопной метки DYKDDDDK Alexa Fluor 488 (R&D Systems) на льду в течение 30 минут. Образцы получали с использованием проточного цитометра LSR II (BD Biosciences) или CytoFLEX S (Beckmen Coulter). Данные получали с использованием программного обеспечения FlowJo версии 10 или FACSDiva (BD Biosciences).

**[00229]** Скрининг осуществляли или с помощью магнитно-активируемой сортировки клеток (MACS), или с помощью флуоресцентно-активированной сортировки клеток (FACS) с использованием по меньшей мере десятикратного охвата размера библиотеки. Для скрининга MACS дрожжи сначала блокировали 2% БСА в PBS 0,05% с tween (блокирующий буфер) в течение от 30 минут до 1 часа при комнатной температуре при вращении. Затем мономеры комплекса биотинилированный пептид/HLA инкубировали на льду в течение 30 минут при концентрации 1 мкМ. Вторичное мечение осуществляли с помощью стрептавидиновых микрогранул (Miltenyi Biotec). Меченые дрожжи выливали на колонку для MACS на сепараторе для MACS (Miltenyi Biotec). Дрожжи, связанные с колонкой, собирали и считали обогащенной популяцией. Для скрининга FACS дрожжи получали, как описано в разделе о проточной цитометрии. Образцы сортировали с использованием FACS Aria II (BD Bioscience). Отсортированные дрожжи считали обогащенной популяцией.

**[00230]** Уникальные клоны scFv идентифицировали путем посева. Через два дня при 30°C отдельные колонии собирали и анализировали с помощью ПЦР. Полноразмерный человеческий IgG1 отобранных клонов получали в клетках Expi293F (ThermoFisher). В кратком изложении, варибельные области антител субклонировали в векторы экспрессии млекопитающих с соответствующими последовательностями человеческой константной области легкой каппа-цепи (pFUSE2ss-CLIg-hK, Invivogen) и константной области человеческого IgG1 (pFUSEss-CHlg-hG1, Invivogen). Векторы трансфицировали при

соотношении легкая цепь:тяжелая цепь 2:3. антитела очищали с помощью смолы с белком А (Genscript) и подтверждали с помощью электрофореза в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях.

**[00231]** Первый раунд отбора проводили с использованием 1 мкМ V-0025. Гейтирование было основано на связывании родителем (R4c1); родитель демонстрировал 0,11% по отношению к V-0025, тогда как библиотека цикла 2 демонстрировала 1,66%, что указывает на присутствие связывающих веществ с более высокой аффинностью (**фиг. 2А**). В сортировке второго раунда использовали 100 нМ V-0025. Библиотека цикла 2 показала связывание 0,23%, тогда как родитель показал 0%; связывания с отрицательным контролем (V-0018) не наблюдали (**фиг. 2В**). В третьем раунде сортировки использовали 10 нМ V-0025, причем наблюдали связывание 1,05% (**фиг. 2С**). Последний раунд сортировки включал Koff; в кратком изложении, V-0025 инкубировали в течение 30 минут при концентрации 100 нМ с последующей инкубацией с R4c1 в формате полноразмерного hIgG1 (R4c1-IgG1). R4c1-IgG1 добавляли в концентрации 500 нМ в различных временных точках, чтобы он играл роль поглотителя антител. Таким образом, последний раунд сортировки проводили с использованием давления Koff для отбора лучших клонов (**фиг. 2D**). Для идентификации уникальных клонов отбирали и секвенировали отдельные колонии (n=48). Было идентифицировано десять уникальных клонов (**таблица 2**), и их аффинность связывания сравнивали с родительским клоном. Было показано, что из уникальных клонов шесть клонов характеризуются по меньшей мере в 100 раз большим связыванием с V-0025 по сравнению с родительским (**фиг. 3А-фиг. 3D**). Один клон (клон R2A\_1) в дополнение к повышенной аффинности связывания также демонстрировал превосходную селективность, и его отобрали для дополнительного анализа (**фиг. 3Е-фиг. 3G**).

**Таблица 2. Уникальные клоны и модификации последовательности**

Индекс	Название	CDRH3
1	родитель	XXXXXXXX
2	R2A_1	XLXNXXX
3	R2A_3	XHXTXXX
4	R2A_8	XHXAXXX
5	R2B_1	XHXNXXX
6	R2B_3	XHXRXXX
7	R2B_8	XHXWXXX
8	oR2A_1	XYXTXXX
9	oR2A_2	XVXXXXX
10	oR2A_3	XLXSXXX

11	R3A2	XHXVXXX
----	------	---------

**[00232]** *Характеристика клона R2A\_1:* Клон R2A\_1 преобразовывали из scFv в полноразмерный hIgG1 для тестирования с помощью ELISA и для окрашивания клеток. На основании данных ELISA была измерена аффинность около 20 нМ (данные не показаны), что представляет собой более чем 10-кратное увеличение аффинности по сравнению с родительским клоном R4c1. Для проверки стабильности антитела связывание сравнивали после хранения антитела при 37°C в течение 72 часов. Как показано на **фиг. 4**, связывание R2A\_1 с клетками A549-B4 было сильно ослаблено, если антитело хранили при 37°C в течение 72 часов.

**[00233]** *Стабилизация клона R2A\_1:* Для повышения стабильности R2A\_1 было сделано несколько изменений аминокислот в каркасных областях как VH, так и VL. Для VL модифицировали CDRL2, чтобы она соответствовала своей зародышевой линии (IGKV1-39). При этом также удалили сайт N-связанного гликозилирования. Для VH в каркасной области 1 заменяли Gln5, чтобы он соответствовал зародышевой линии (Leu5). Также в каркасной области 1 заменяли Met18, чтобы он соответствовал зародышевой линии (Leu18). Стабилизированный клон был обозначен как R4c1 H1-L1. Последовательность scFv вставляли в дрожжи для дисплея и сравнивали с родительской (R2A\_1). Несмотря на некоторую потерю аффинности, изменения специфичности не было (данные не показаны).

**[00234]** Для создания антитела с большей аффинностью и более широкой специфичностью была создана библиотека дрожжевого дисплея на основе R4c1-H1-L1 и введены четыре аминокислотные мутации в области CDRL3, что означает, что 44% последовательности CDRL3 могут потенциально отличаться от родителя. Как показано на **фиг. 5A (R0)**, очень мало клонов демонстрировали связывание с мишенью, тем не менее существовала группа отбора, которая характеризовалась большим связыванием с мишенью, чем родитель. Сортировку (выход R1) проводили с использованием мишени в концентрации 10 нМ, причем гейтирование осуществляли только на отобранных клонах с большей аффинностью связывания, чем родитель (**фиг. 6A**). Библиотеку R1 проверяли на связывание с мишенью, и наблюдали существенное увеличение числа клонов, связывающихся с улучшенной аффинностью по сравнению с родителем (**фиг. 5A, R1**). Для отбора клонов с повышенной аффинностью библиотеку R1 подвергали давлению Koff. В кратком изложении, библиотеку инкубировали с 10 нМ мишени. После промывания добавляли 1 мкМ родительского клона в виде полноразмерного IgG1 на 15-120 минут, чтобы он играл роль

поглотителя антител. Все дрожжи, все еще демонстрирующие связывание с мишенью, показывают большее значение  $K_{off}$  по сравнению с родительским клоном. Как показано на **фиг. 5B**, наблюдали клоны дрожжей, которые сохраняли связывание с мишенью даже после 120 минут в поглотителе антител. Для отбора этих сильно улучшенных клонов была проведена окончательная сортировка (выход R2) с использованием  $K_{off}$  с мишенью в концентрации 10 нМ и IgG1 родительского клона в концентрации 1 мкМ в течение 45 минут в качестве поглотителя антител, причем проводили гейтирование сортировки только для отбора клонов с наивысшей аффинностью (**фиг. 6B**). После сортировки отдельные клоны выделяли и секвенировали ( $n=60$ ). 12 уникальных клонов были обнаружены (**таблица 3**) и проверены на связывание с мишенью при концентрации 1 и 0,1 нМ (**фиг. 7**). Клон с наилучшим связыванием с мишенью отбирали для дополнительного тестирования (клон R2-C02) (**фиг. 7** черная стрелка).

**Таблица 3. Уникальные клоны**

Клон	CDRL3	Частота появления, %
Родитель	XXXXXXXXXX	
R2-B04	FXXXGXXXQ	6,25
R2-A01	XCXXXXXGL	6,25
R2-C02	XXXXAXXSL	6,25
R2-B02	XXXXAXXSY	6,25
R2-A03	XXXXCXXMF	6,25
R2-C0B	XXXXSXXQF	6,25
R2-A09	XXXXSXXQW	6,25
R2-A07	XXXXXFWEX	12,5
R2-A06	XXXXXXFSP	25
R2-C12	XXXXXXXCL	6,25
R2-B12	XXXXXXXQF	6,25
R2-A02	XXXXXXXSL	6,25

**Пример 2. Характеристика лучшего клона с помощью ELISA, FACS и безмаркерной технологии**

[00235] Наилучший клон, идентифицированный с помощью дрожжевого дисплея, был получен в виде hIgG1 и протестирован в отношении специфичности и аффинности. R2-C02

демонстрировал высокую аффинность и точную специфичность (данные не показаны). R2-C02 получил обозначение АВХ0011 (или АВХ-11) и был получен в клетках СНО с использованием протокола временной трансфекции 1-L с последующей очисткой с помощью аффинной хроматографии с белком А. Чистоту образца определяли с помощью ДСН-ПААГ в восстанавливающих (две полосы соответствуют тяжелой и легкой цепям) и невосстанавливающих (одна полоса на ~150 кДа) (**фиг. 8А**) условиях и путем наблюдения одного пика на эксклюзионной хроматографии (**фиг. 8В**). АВХ0011 был для начала протестирован против широкого спектра комплексов пептид/HLA. Как показано на **фиг. 9А**, клон HLA-E 3D12 связывается со всеми комплексами HLA-E, включая HLA-E без пептида. Однако АВХ0011 распознавал только неклассический HLA, комплекс сигнальный пептид HLA-G/HLA-E и не распознавал близкородственные сигнальные пептиды из классического HLA (**фиг. 9В**). Кроме того, он не распознавал никакие дополнительные комплексы пептид/HLA-E или комплексы пептид/HLA-A2. Для проведения ELISA высокочистые мономерные комплексы HLA-E 01:03 и HLA-A2 02:01 (разведенные в 0,1% БСА, 0,1% Tween-20, буфере PBS для разведения/промывки) иммобилизовали на планшетах для микрочипов, покрытых нейтравидином, в концентрации 0,25 мкг/мл в течение одного часа при комнатной температуре. Затем планшет 5 раз промывали в буфере для разведения/промывки. Антитела, разведенные до 1 мкг/мл в буфере для разведения/промывки, инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре, и затем планшет 5 раз промывали в буфере для разведения/промывки. Конъюгат HRP с антителами к антителам мыши и человека разбавляли 1:5000 в буфере для разведения/промывки и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем промывали 5 раз в буфере для разведения/промывки. Субстрат ТМВ добавляли в лунки планшетов по 50 мкл на лунку и инкубировали в течение 15 минут. Добавляли 1н останавливающий раствор HCl по 50 мкл на лунку перед чтением планшета при поглощении на 450 нм.

**[00236]** Чтобы определить, распознает ли АВХ0011 классический сигнальный пептид HLA I, представленный двумя различными фенотипами HLA-E, а именно HLA-E 01:03 и HLA-E 01:01, мономерные комплексы каждого из них использовали в ELISA, как описано выше. Не наблюдали различий между связыванием с сигнальным пептидом HLA-G в двух аллелях HLA-E; HLA-E\*0101 и \*0103 (**фиг. 9В**).

**[00237]** *Определение аффинности для АВХ0011:* Аффинность связывания АВХ0011 определяли с использованием безмаркерной технологии (Resonant Sensors, Inc., аппарат ResoSens). Было обнаружено, что константа равновесия при диссоциации (KD) составляет 7,9

nM или улучшена более чем в 50 раз по сравнению с клоном R4c1 (**фиг. 1D**, **фиг. 9C**). Использовали следующий способ определения аффинности. Thermofisher Capture Select™ Biotin Anti-IgG-Fc (Hu) (разбавленный буфером PBS) иммобилизовали на покрытом нейтравидином безмаркерном планшете для микрочипов Bionetic при концентрации 5 мкг/мл, пока связывание не достигало равновесия. Затем планшет промывали три раза 0,1% БСА, 0,1% Tween-20, буфером PBS для разведения/промывки. ABX0011 (5 мкг/мл в буфере для разведения/промывки) захватывали с помощью Anti-IgG-Fc, пока связывание не достигало равновесия. Затем планшет промывали в буфере для разведения/промывки три раза. Добавляли в лунки мономерный комплекс V-0025 HLA-E 01:03 (серийные разведения, начиная с 5 мкг/мл в буфере для разведения/промывки) и инкубировали в течение 20 минут для определения ассоциации при связывании, за которой немедленно следовала диссоциация (буфер для разведения/промывки) в течение приблизительно 25 минут. Аффинность связывания вычисляли с использованием программного обеспечения для кинетического анализа Tracedrawer.

**[00238]** Чувствительность детектирования ABX0011 можно наблюдать с помощью ELISA. В кратком изложении, мономерный комплекс V-0025 HLA-E 01:03 (серийные разведения, начиная с 2 мкг/мл в 0,1% БСА, 0,1% Tween-20, буфере PBS) иммобилизовали на покрытом нейтравидином планшете для микрочипов в течение одного часа при комнатной температуре. Затем планшет промывали в буфере для разведения/промывки 5 раз. Антитела разбавляли до 1 мкг/мл в буфере для разведения/промывки, инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре и затем промывали в буфере для разведения/промывки 5 раз. Конъюгат HRP с антителами к антителам мыши и человека разбавляли 1:5000 в буфере для разведения/промывки, инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем промывали 5 раз в буфере для разведения/промывки. Субстрат ТМВ инкубировали в течение 15 минут по 50 мкл на лунку. Останавливающий раствор 1н HCl добавляли по 50 мкл на лунку, и планшет считывали на 450 нм. На **фиг. 9D** показано связывание ABX0011 и HLA-E в концентрации 1 мкг/мл и тестирование в отношении титрования антигена V-0025. Аналогично, на **фиг. 9E** показано связывание V-0025 в концентрации 0,25 мкг/мл и тестирование в отношении титрования ABX0011 и HLA-E с использованием такого же протокола ELISA, как описано для **фиг. 9A**. Для проверки стабильности ABX0011 оставляли при 37°C в течение 7-14 дней, затем сравнивали с ABX0011, хранившимся при 4°C. ABX0011 разбавляли до 1 мкг/мл в мышинной сыворотке, инкубировали при 37°C в течение 7 и 14 дней (контроль на 4°C готовили в сыворотке во время тестирования), добавляли в лунки с иммобилизованными

мономерными комплексами HLA-E 01:03 и проводили ELISA, как описано выше. Как показано на **фиг. 9F**, связывание не менялось, что указывает на хорошую стабильность АВХ0011.

**[00239]** Чтобы дополнительно охарактеризовать специфичность, клетки К562, трансфицированные для экспрессии HLA-E, сначала обрабатывали пептидом с помощью пептида V-0025, затем тестировали в отношении связывания с HLA-E и АВХ0011. Как показано на **фиг. 9G**, обработанные пептидом V-0025 клетки демонстрировали загрузку в соответствии с повышенной экспрессией HLA-E по сравнению с отсутствием пептида (необработанные). АВХ0011 демонстрировал специфичность к HLA-G, загруженному на HLA-E, при отсутствии связывания с необработанными клетками (**фиг. 9G**). Клетки К562, трансфицированные для экспрессии HLA-E, затем обрабатывали всеми классическими сигнальными пептидами HLA, неклассическим сигнальным пептидом HLA и двумя другими связывающими HLA-E пептидами, а именно V-0038 и P-0550. Все обработанные пептидами клетки демонстрировали загрузку в соответствии с повышенной экспрессией HLA-E по сравнению с отсутствием пептида (без обработки) (**фиг. 9H**). АВХ0011 (на примере АВХ0012) снова распознавал только пептид V-0025 в клетках К562, экспрессирующих HLA-E (**фиг. 9I**). Фоновое окрашивание составляло приблизительно 500 молекул антитела на клетку. Для дальнейшей оценки точной специфичности связывания АВХ0011 клетки К562, экспрессирующие HLA-E, обрабатывали пептидами с использованием 20 мкг/мл одного из V-0025, V-0034, V-0044, V-0046, P-0550 или оставляли необработанными, и затем окрашивали с помощью АВХ0011 при различных концентрациях в диапазоне от 10 до <0,001 мкг/мл. АВХ0011 снова демонстрировал селективность только в отношении пептида V-0025 при минимальном детектировании двух близкородственных пептидов V-0044 и V-0046 при использовании в концентрации 10 мкг/мл (**фиг. 9J**).

**[00240]** Сканирование аланином на основании пептидной последовательности V-0025 (сигнальный пептид HLA-G) показало, что связывание АВХ0011 с комплексом пептид/HLA-E в основном зависит от аминокислоты в положении 8 при меньшей зависимости от все еще критического контакта в аминокислотных положениях 2, 7 и 9 (**фиг. 9K**). В целом, эти результаты показывают, что АВХ0011 демонстрирует селективность к сигнальной последовательности неклассического пептида HLA-G с высокой аффинностью и стабильностью.

**Пример 3. АВХ0011 селективно связывается с положительными по мишени раковыми клеточными линиями**

**[00241]** Для подтверждения специфичности связывание АВХ0011 тестировали на различных линиях опухолевых клеток, мононуклеарных клетках периферической крови человека (huPBMC) и первичных эндотелиальных клетках пупочных сосудов человека (huVEC). Поскольку известно, что HLA-E высоко экспрессируется в нормальных трофобластах плаценты, линию трофобластических клеток хориокарциномы JEG-3 использовали в качестве положительного контроля для связывания как HLA-E, так и АВХ0011 (**фиг. 10А**). Для подтверждения ограничения АВХ0011 комплексами HLA-E/пептид связывание тестировали на HLA-E-дефицитных JEG-3 (JEG-3 Eко). Как показано на **фиг. 10А**, средняя панель, HLA-E и АВХ0011 не могли связываться с клетками JEG-3 Eко. Для подтверждения того, что сигнальный пептид HLA-G зависит от экспрессии Tap1/2, использовали АВХ0011 для окрашивания Tap-1-нокаутных клеток JEG3 (JEG-3 Tap-1ko). Как показано на **фиг. 10А**, нижняя панель, некоторая экспрессия HLA-E без Tap-1 все еще сохраняется, однако АВХ0011 демонстрирует отсутствие связывания, что указывает на то, что он распознает только сигнальный пептид HLA-G, прошедший через обычный путь процессинга. Аналогичным образом с использованием клеток huPBMC и huVEC была показана специфичность. Человеческие PBMC, в частности В-клетки и НК-клетки, экспрессируют высокие уровни HLA-E (**фиг. 10В**). С другой стороны, здоровые huPBMC не экспрессируют HLA-G, и поэтому huPBMC не связывается с АВХ0011 (**фиг. 10В**). Кроме того, huVEC после O/N обработки IFN- $\gamma$  экспрессируют высокие уровни HLA-E. Однако АВХ0011 (на примере АВХ0010) не связывается с huVEC в отсутствие или при наличии обработки IFN- $\gamma$  (**фиг. 10С**).

**[00242]** Известно, что уровень HLA-E повышен при многих типах рака. Поэтому несколько линий раковых клеток проанализировали в отношении экспрессии HLA-E и связывания АВХ0011. Поскольку HLA-E повышающе отрегулирован в подвергшихся стрессу или стимулированных клетках, наблюдали связывание как в нестимулированных, так и в IFN $\gamma$ -стимулированных клетках. На **фиг. 11А** проиллюстрированы две клеточные линии (THP-1 и OCI-AML3), которые экспрессируют HLA-E и HLA-G и связывают АВХ0011 без стимуляции, и одна клеточная линия (KG-1), которая экспрессирует HLA-E, но не HLA-G и не связывает АВХ0011. Кроме того, связывание АВХ0011 (на примере АВХ-0012) с клеточными линиями AML с использованием диапазона концентраций (от 10 до <0,001 мкг/мл) показало хорошую селективность в отношении АВХ0011 (**фиг. 11В**). Эти результаты показывают, что АВХ0011 можно использовать для нацеливания на AML-раки, а также другие раки, которые экспрессируют как HLA-E, так и HLA-G. Клетки K562, экспрессирующие HLA-E, и мутированные клетки JEG3 получали от (Thorald van Hall; Leiden University Medical Center).

В некоторых случаях клетки требовали стимуляции в течение ночи с помощью  $IFN\gamma$  (10 нг/мл) для индуцирования экспрессии HLA-E.

**[00243]** Для всех исследований связывания клеток (за исключением ABX0012, ABX0011 с IgG1 мыши), клетки блокировали с помощью антител к человеческому CD16 (клон KD1), человеческому CD32 (клон AT10) и человеческому CD64 (клон 10,1) (Bio-Rad) или с помощью Human TruStain FcX (BioLegend) при комнатной температуре в течение 5-10 мин. перед окрашиванием поверхности с помощью ABX0011 или hIgG1 (клон QA16A12, BioLegend) в концентрации 1 мкг/мл или с помощью AF647-меченого ABX0011 или hIgG1 и с помощью HLA-E в PE или PE-Cy7 (клон 3D12, BioLegend) при 4°C в течение 30 мин. в 100 мкл. Затем клетки промывали буфером для окрашивания (PBS с 2 mM ЭДТА), а затем коктейлем для вторичного окрашивания, включающим в себя козьи антитела к антителам человека/AF647 (Jackson ImmunoResearch) и Zombie/Aqua Viability Stain (BioLegend). Клетки инкубировали при 4°C в течение 30 мин. в 100 мкл. Клетки промывали дважды с помощью буфера для окрашивания и фиксировали с использованием Fluorofix (BioLegend). Образцы получали с использованием проточного цитометра LSR II (BD Biosciences) или CytoFLEX S (Beckman Coulter). Данные получали с использованием программного обеспечения Flowjo версии 10 (BD Biosciences).

#### **Пример 4. ABX0011 индуцирует НК-опосредованную антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) клеток-мишеней**

**[00244]** Основная цель этих исследований состояла в том, чтобы определить способность ABX0011 индуцировать опосредованную НК-клетками ADCC клеток-мишеней. Для тестирования способности ABX0011 индуцировать ADCC первичные человеческие НК-клетки совместно культивировали с различными опухолевыми клетками-мишенями в присутствии ABX0011. Кровь здоровых добровольцев получали от Carter BloodCare. PBMC выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) или Lymphoprep (StemCell Technologies). Клетки-естественные киллеры (NK) очищали с использованием набора для обогащения человеческих НК-клеток EasySep (StemCell Technologies).

**[00245]** Как показано на **фиг. 12А**, после четырехчасового совместного культивирования НК-клеток с обработанными пептидом клетками K562.E ABX0011 был способен значительно увеличивать киллинг клеток K562.E дозозависимым образом по сравнению с изотипическим контролем (**фиг. 12А**), повышающе регулировать экспрессию НК

CD107a (**фиг. 12B**) и, более конкретно, индуцировать увеличение экспрессии CD107a на NKG2A+ NK-клетках (**фиг. 12C**). Аналогичные результаты были также получены при использовании клеток ТНР-1 (**фиг. 12D**). Эти результаты показывают, что АВХ0011 можно использовать для стимуляции опухолевой цитотоксичности путем индуцирования ADCC-активности NK-клеток.

**Пример 5. Создание биспецифического антитела, способного перенацеливать Т-клетки на лизис опухолевых клеток-мишеней**

**[00246]** АВХ0030 сконструировали как биспецифическое антитело, способное активировать CD3+ Т-клетки для киллинга опухолевых клеток. АВХ0030 был получен в виде конструкции Fab-Fc-scFv, содержащей АВХ0011 (Fab), связанный с одной цепью (scFv) клона SP34 (мышинное антитело к человеческому CD3e) на негликозилированном (мутация N297D) каркасе человеческого IgG1. Линкер из 20 аминокислот (GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS) использовали для ковалентного соединения АВХ0011 Fab с SP34 scFv. АВХ0030 получали во временно трансфицированных клетках CHO и очищали на аффинной колонке с белком А. АВХ0030 пропускали через восстанавливающий гель ДСН-ПААГ, и он демонстрирует две ожидаемые полосы на ожидаемом значении MW (25 кДа для легкой цепи АВХ0011 и ~55 кДа для АВХ0030 без легкой цепи) (**фиг. 13A**). Более 91% АВХ0030 мигрирует в виде одного пика на аналитической колонке для SEC-HPLC (**фиг. 13B**).

**[00247]** Аффинность связывания АВХ0030 определяли с использованием безмаркерного анализа (аппарат ResoSens, Resonant Sensors, Inc). В кратком изложении, мономерный комплекс V-0025 HLA-E 01:03 (разбавленный в 0,1% БСА, 0,1% Tween-20, буфере PBS) иммобилизовали на покрытый нейтравидином безмаркерный планшет для микрочипов Vionetic при концентрации 5 мкг/мл, пока связывание не достигало равновесия. Затем планшет промывали в буфере для разведения/промывки три раза. Ассоциацию АВХ0030 (серийные разведения, начиная с 10 мкг/мл в буфере для разведения/промывки) при связывании оценивали в течение приблизительно 20 минут, и сразу после этого следовала диссоциация (буфер для разведения/промывки) в течение приблизительно 15 минут. Аффинность связывания вычисляли с использованием программного обеспечения для кинетического анализа Tracedrawer. Полученные данные показали, что константа равновесия при диссоциации составляет 8,97 нМ (**фиг. 14**).

**[00248]** *Связывающие свойства АВХ0030:* Впервые было подтверждено связывание АВХ0030 с опухолевыми клетками-мишенями. Как показано на **фиг. 15**, АВХ0030 связывается

с обработанными пептидом V-0025 клетками K562, экспрессирующими HLA-E, как и родительский клон (ABX0011). Это связывание ограничено HLA-E, поскольку отрицательные по HLA-E родительские клетки K562 не проявляют связывания с ABX0030 (**фиг. 15**). Для подтверждения анти-CD3 плеча использовали связывание с Т-клетками в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) (**фиг. 16**). Линию клеток K562 получали из ATCC. Клетки K562, экспрессирующие HLA-E, получали от (Dr. Thorbald van Hall, Leiden University Medical Center, Нидерланды). Клетки культивировали в соответствии с рекомендациями поставщика. Для связывания клеток клетки блокировали с помощью антител к человеческому CD16 (клон KD1), человеческому CD32 (клон AT10) и человеческому CD64 (клон 10,1) (BioRad) или с помощью Human TruStain FcX (BioLegend) при комнатной температуре в течение 5-10 мин. перед окрашиванием поверхности с помощью немеченого антитела в концентрации 1 мкг/мл или с помощью AF647-меченого антитела и с помощью HLA-E/PE-Cy7 (клон 3D12, BioLegend) при 4°C в течение 30 мин. в 50-100 мкл. Затем клетки промывали буфером для окрашивания (PBS с 2 mM ЭДТА), а затем коктейлем для вторичного окрашивания, включающим в себя козьи антитела к антителам человека или козьи антитела к антителам мыши/AF647 (при использовании немеченого антитела, Jackson ImmunoResearch) и Zombie/Aqua Viability Stain (BioLegend). Клетки инкубировали при 4°C в течение 30 мин. В 50 мкл. Клетки промывали дважды с помощью буфера для окрашивания и фиксировали с использованием Fluorofix (BioLegend). Образцы получали с использованием CytoFLEX S (Beckmen Coulter). Данные получали с использованием программного обеспечения Flowjo версии 10 (BD Biosciences).

**[00249]** *ABX0030 усиливает специфическую по отношению к мишени цитотоксичность первичных CTL:* Для оценки активности ABX0030 первичные человеческие CTL совместно культивировали или с K562 (положительные по HLA-E), или с K562.E, обработанными пептидом V-0025, и тестировали с помощью титрования ABX0030. Как показано на **фиг. 17А**, ABX0030 индуцировал дозозависимую цитотоксичность специфическим по отношению к мишени образом; необработанные клетки K562.E не подвергались воздействию. Кроме того, ABX0030 не индуцирует экспрессию CD25 (48 часов) (**фиг. 17В**) и IFN $\gamma$  (48 часов) (**фиг. 17С**) в CD8<sup>+</sup> Т-клетках, культивируемых с отрицательными по мишени клетками K562.E.

**[00250]** Эти результаты были подтверждены с использованием клеток ТНР-1 (данные по связыванию ABX0011 показаны на **фиг. 11А**). После 48 ч совместного культивирования ABX030 индуцировал цитотоксичность дозозависимым образом (**фиг. 18А**). ABX0030 также был способен индуцировать активацию CD8<sup>+</sup> Т-клеток, о чем свидетельствует дозозависимое

индуцирование CD25, CD107a, перфорины и IFN $\gamma$  (фиг. 18В-фиг. 18Е). Эти результаты показывают, что АВХ0030 усиливает лизис опухолевых клеток CD8<sup>+</sup> Т-клетками специфическим по отношению к мишени образом.

[00251] Для проведения анализов активации Т-клеток *in vitro* кровь здоровых добровольцев получали от Carter BloodCare (Arlington, TX). PBMC выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) или Lymphoprep (StemCell Technologies). CD8<sup>+</sup> Т-клетки очищали с использованием набора для обогащения человеческих CD8<sup>+</sup> Т-клеток EasySep (StemCell Technologies). Обогащенные человеческие CD8<sup>+</sup> Т-клетки (CTL) выдерживали в течение ночи в количестве  $1 \times 10^6$  на мл. Клетки-мишени метили CFSE (ThermoFisher) и добавляли к покоящимся CTL в соотношении 10:1 (E:T). В качестве положительного контроля использовали стимуляцию CD3/CD28 (активатор человеческих CD3/CD28 Т-клеток ImmunoCult, StemCell Technologies). В последние 4 часа культивирования во все лунки добавляли монензин и антитела к человеческому CD107a/BV421 (BioLegend). Клетки собирали через 24-48 часов. Клетки окрашивали с помощью антител к человеческому CD8/APC (BioLegend), антител к человеческому CD25/PE-Cy7 (Tonbo) и маркера жизнеспособности Zombie/Aqua (BioLegend). Для внутриклеточного окрашивания клетки фиксировали и пермеабелизировали с использованием раствора BD Cytofix/Сytoperm (BD) и окрашивали с помощью антител к человеческому перфोरину/PerCP-Cy5.5 (BioLegend) и антител к человеческому IFN $\gamma$ /PE-Dazzle 594 (BioLegend). Образцы получали с использованием CytoFLEX S (Beckman Coulter). Данные получали с использованием программного обеспечения Flowjo версии 10 (BD Biosciences).

**Таблица 4. Список комплексов пептид/HLA**

Семейство пептидов	ID пептида	Последовательность	Комплекс HLA	Происхождение гена
Классический HLA	V-0021	VMAPRTLIL	HLA-E	HLA-C HLA-Cw*01, -Cw*03, -Cw*04, -Cw*05, -Cw*06, -Cw*08, -Cw*12, -Cw*14, -Cw*16 и -Cw*17:02
	V-0034	VMAPRTLVL	HLA-E	HLA-A*02, -A*23, -A*24, -A*25, -A*26, -A*34:02, -A*34:06, -A*43, -A*66 и -A*69
	V-0035	VTAPRTLLL	HLA-E	HLA-B*13, -B*18, -B*27, -B*37, -B*40, -B*44, -B*47, -B*54, B*55 -B*56, -B*59, -B*82 и B*83
	V-0037	IMAPRTLVL	HLA-E	HLA-A*34:01

	V-0040	VMAPQALLL	HLA-E	HLA-Cw*17:01, Cw*17:03 и -Cw*17:05
	V-0041	VMAPRALLL	HLA-E	HLA-Cw*06:17, -Cw*07 и -Cw*18
	V-0042	VMAPRTLTL	HLA-E	HLA-A*01, -A*03, -A*11, -A*29, -A*30, A*31, -A*32, -A*33, -A*36, и A*74, HLA-Cw02 и Cw*15
	V-0043	VMAPRTLTL	HLA-E	HLA-Cw*08:09
	V-0044	VMAPRTVLL	HLA-E	HLA-B*07, -B*08, -B*14, -B*38, -B*39, -B*42, -B*48, -B*67, -B*73 и -B*81
	V-0045	VMPRTLTL	HLA-E	HLA-A*80
	V-0046	VTAPRTVLL	HLA-E	HLA-B*15, -B35, -B*40, -B*41, -B*44:18, -B*45, -B*46 -B*49, -B*50, -B*51, -B*52, -B*53, -B*57, -B*58 и -B*78
Неклассический HLA	V-0025	VMAPRTLFL	HLA-E	HLA-G
Дополнительно	V-0038	QMRPVSRVL	HLA-E	Hsp60
	P-0550	RAARLPPLL	HLA-E	PODXL2

**Пример 6. ABX0012 не связывается с иммунными клетками на периферии**

**[00252]** Чтобы протестировать связывание ABX0012 с иммунными клетками, иммунные клетки очищали, культивировали, окрашивали и оценивали с помощью проточной цитометрии, как описано ниже.

*Человеческие первичные клетки*

**[00253]** Кровь здоровых добровольцев получали от Carter BloodCare. PBMC выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) или Lymphoprep (StemCell Technologies). Все Т-клетки очищали с использованием набора для выделения человеческих Т-клеток EasySep (StemCell Technologies). Клетки-естественные киллеры (NK) очищали с использованием набора для обогащения человеческих NK-клеток EasySep (StemCell Technologies). Нейтрофилы очищали с использованием набора для прямого выделения человеческих нейтрофилов EasySep (StemCell Technologies). Эозинофилы очищали с использованием набора для прямого выделения человеческих эозинофилов EasySep (StemCell Technologies). Дендритные клетки (DC) очищали с использованием набора для предварительного обогащения человеческих пан-DC EasySep (StemCell Technologies). Моноциты (MO) очищали с использованием набора для выделения человеческих моноцитов EasySep, или набора для обогащения человеческих моноцитов без обеднения CD16 EasySep (оба от StemCell Technologies). Тромбоциты

обогащали во время обработки PBMC путем сбора супернатанта после промывки PBMC после разделения в градиенте плотности. Пуповинную кровь и здоровый костный мозг получали от StemExpress. PBMC пуповинной крови выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) или Lymphoprep (StemCell Technologies). PBMC пациентов с AML были собраны и окрашены Champions Oncology, при этом анализ проточной цитометрии был проведен собственными силами.

**[00254]** При стимуляции в течение ночи с помощью IFN $\gamma$  PBMC культивировали в количестве  $1 \times 10^6$  клеток на мл в среде RPMI-640 (ATCC), дополненной 1% пенициллина-стрептомицина, буфером HEPES, 2 mM L-глутамина, 1% заменимых аминокислот, пируватом натрия и 10% фетальной бычьей сыворотки (Millipore Sigma). IFN $\gamma$  вносили в количестве 10 мкг/мл и сравнивали с PBMC без IFN $\gamma$ .

#### *Линии клеток*

**[00255]** Клетки HT-1376, SKBR3, SU.86.86, RPMI-8226, THP-1, OVCAR3, LNCaP, NCI-H1355, COLO205, PANC-1, HCT-116, A549 и JEG-3 получали из ATCC. Клетки NCC-STC-K140 и RCC-10RGB получали от Sekisui XenoTech. Клетки SNU-899 получали из Корейского банка клеточных линий. Клетки OCI-AML3 получали из DSMZ. Клетки JEG-3 HLA-E<sup>KO</sup> и Tap1<sup>KO</sup> и OCI-AML3 HLA-E<sup>KO</sup> получали от профессора Thobald van Hall в рамках МТА (соглашение о передаче материала). Некоторым клеткам требовалась стимуляция в течение ночи с помощью IFN $\gamma$  для индуцирования экспрессии HLA-E.

#### *Дифференциация макрофагов*

**[00256]** Макрофаги получали путем культивирования моноцитов в макрофагальной среде Immunosult-SF, дополненной 5 мкг/мл M-CSF (StemCell Technologies). Дополнительную среду добавляли на день 4. Макрофаги M0 активировали на день 6 с использованием LPS (10 нг/мл) и IFN $\gamma$  (50 нг/мл) для активации M1 или IL-4 (10 нг/мл) для активации M2a. Макрофаги M1 и M2a собирали через 2 дня после активации. Для диссоциации использовали аккутазу для макрофагов M1 и 2,5 mM ЭДТА для макрофагов M2a.

#### *Проточная цитометрия*

**[00257]** ABX0012, mIgG1 и MEM-E/02 метили с помощью AlexaFluor 647 (AF647) с использованием набора SiteClick для азидной модификации антител и набора Click-iT для меченя антител sDIBO-алкинами с AF647 (Thermo Fisher Scientific).

**[00258]** Для связывания клеток с использованием немеченых антител клетки окрашивали с помощью ABX0012, ABX0011, мышинового изотипа IgG1 (MOPC-21, BioLegend), человеческого изотипа IgG1 (QA16A12, BioLegend), 3D12 (BioLegend) или MEM-E/02 (BioRad)

в концентрации 1-5 мкг/мл при 4°C в течение 30 мин. в 100 мкл. Затем клетки промывали буфером для окрашивания (PBS с 2 mM ЭДТА), а затем коктейлем для вторичного окрашивания, включающим в себя козьи антитела к антителам человека/AF647 (Jackson ImmunoResearch) или козьи антитела к антителам мыши/AF647 (Thermo Fisher Scientific) и Zombie/Aqua Viability Stain (BioLegend). Клетки инкубировали при 4°C в течение 30 мин. в 100 мкл. Клетки промывали дважды с помощью буфера для окрашивания и получали в 100 мкл буфера для окрашивания. Для связывания клеток с использованием меченых антител клетки инкубировали с коктейлем для окрашивания антител при 4°C в течение 30 мин. в 100 мкл с последующим двукратным промыванием с помощью буфера для окрашивания и получением в 100 мкл буфера для окрашивания. Если клетки невозможно было получить в день окрашивания, их фиксировали с использованием 100 мкл буфера FluoroFix (BioLegend). Образцы получали с использованием CytoFLEX S (Beckman Coulter). Данные получали с использованием программного обеспечения Flowjo версии 10 (BD Biosciences).

**[00259]** Анти-HLA-E(3D12)/PE-Cy7, анти-CD3(НIT3a)/APC-Cy7, анти-CD3(SK7)/APC-Cy7, анти-CD4(RPA-T4)/PerCP-Cy5,5, анти-CD8(RPT-T8)/BV605, анти-CD14(M5E2)/FITC, анти-CD16(3G8)/PacificBlue, анти-CD19(HIB19)/FITC, анти-CD20(2H7)/BV421, анти-CD33(WM53)/BV650, анти-CD34(561)/AF700, анти-CD45(HI30)/FITC, анти-CD56(5,1H11)/AF700, коктейль антител к линии/FITC и анти-Siglec-8(7C9)/PE были приобретены у BioLegend. Анти-CD56(B159)/PE-CF594 были приобретены у BD BioScience. Анти-CD3(НIT3a)/FITC и анти-CD4(OKT4)/PE были приобретены у Tonbo Biosciences. Анти-HLA-G(MEM-G/09)/PE были приобретены у Thermo Fisher Scientific.

**[00260]** Поскольку известно, что иммунные клетки экспрессируют HLA-E, их тестировали в отношении связывания с АВХ0012. При том, что все иммунные клетки экспрессировали HLA-E, ни одна из них не демонстрировала экспрессию HLA-G или связывание АВХ0012 (**фиг. 19**). Поскольку HLA-E может быть повышающе отрегулирован при стрессе или стимуляции клеток, связывание АВХ0012 в РВМС тестировали со стимуляцией IFN $\gamma$  и без нее. При том, что клон HLA-E 3D12 действительно демонстрировал небольшое увеличение связывания при стимуляции, только клон HLA-E MEM-E/02, который распознает HLA-E без пептида или В2М, был повышающе отрегулирован; изменений в связывании АВХ0012 не было (**фиг. 20**). Эти данные показывают, что АВХ0011 не должен характеризоваться нецелевой активностью в отношении иммунных клеток.

**Пример 7. Связывание АВХ0012 требует экспрессии HLA-E и классического HLA-**

**G**

[00261] Для идентификации клеточных линий, которые связываются с АВХ0012, различные клеточные линии анализировали в отношении экспрессии ими HLA-E и HLA-G. Идентифицировали несколько клеточных линий (**фигура 21**), и связывание АВХ0012 возрастало при стимуляции IFN $\gamma$  (**фигура 22**). Селективность в отношении HLA-E подтверждали с помощью тестирования клеточных линий, которые экспрессируют HLA-G, но не HLA-E (**фигура 23**), и в клеточных линиях, экспрессирующих HLA-E, но не HLA-G (**фигура 24А**). Эта селективность не изменялась при стимуляции клеток с помощью IFN $\gamma$  (**фигура 24В**). Стоит отметить, что эти данные FACS используют, чтобы подчеркнуть тот факт, что клетки, лишенные HLA-E, не окрашиваются с помощью АВХ0011/12. Эти данные не являются репрезентативными для всех опухолевых клеток этого типа рака. Они показаны только для того, чтобы подчеркнуть селективность АВХ0012. Дополнительную селективность АВХ0012 в отношении комплексов HLA-E подтверждали путем тестирования изогенных клеточных линий. Как показано на **фигуре 25А**, средняя панель, HLA-E и АВХ0012 не способны связываться с клетками JEG-3 E<sup>ko</sup>. Для подтверждения того, что АВХ0012 распознает только комплексы пептид HLA-G/HLA-E, требующие экспрессии TAP, связывание тестировали в Tар-1-нокаутных клетках JEG-3 (JEG-3 Tар-1<sup>ko</sup>). Как показано на **фигуре 25А**, правая панель, некоторая экспрессия HLA-E без Tар-1 все еще сохраняется, однако АВХ0012 демонстрирует отсутствие связывания, что указывает на то, что он распознает только пептиды, прошедший через классический путь (HLA-G). Аналогичные результаты наблюдали при использовании HLA-E-дефицитных ОСI-AML3 (**фигура 25В**).

**Пример 8. АВХ0012 связывается с миелоидными бластами острого миелогенного лейкоза (AML) в крови**

[00262] На основании связывания АВХ0012 с клеточными линиями AML, ТНР-1 и ОСI-AML3, РВМС пациентов с AML тестировали в отношении связывания АВХ012. Как показано на **фигуре 26**, РВМС AML содержат значительно большую процентную долю положительных по АВХ0012 клеток по сравнению со здоровыми РВМС. Чтобы удостовериться в том, что популяции гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников не окрашиваются АВХ0012, тестировали здоровый костный мозг и пуповинную кровь. Здоровый костный мозг и пуповинная кровь демонстрировали такие же уровни АВХ0012, как здоровые РВМС (**фигура 26**). Хотя уровень АВХ0012 в здоровом костном мозге и пуповинной крови не был значительно

ниже, чем в РВМС АМЛ, это является результатом небольшого числа доноров. Эти данные указывают на то, что АМЛ может быть показанием для терапии АВХ0011.

**Пример 9. Валидация протокола окрашивания с использованием блоков замороженных клеток**

[00263] Для проведения анализа иммуногистохимического (ИНС) окрашивания образцов ткани, ИНС окрашивание тестировали на блоках замороженных клеток. Блоки замороженных тканей человека (опухолевой и нормальной прилегающей ткани (NAT)) были приобретены у ProteoGenex (Inglewood, CA) и помещены в OCT Compound. Образцы нарезают с использованием микротом-криостата и помещают на предметные стекла. Иммуногистохимическое (ИНС) окрашивание проводили в NovoVita Histopath Laboratory, LLC. (Cambridge, MA). В кратком изложении, предметные стекла с замороженными тканями высушивали на воздухе в течение 20 минут перед загрузкой с увлажнением в аппарат Ventana XT Discovery Ultra (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ). Затем предметные стекла промывали единожды с помощью буфера Ventana Reaction (кат. № 950-300) перед обработкой ингибитором пероксидазы CM (Ventana) в течение 12 мин. для блокирования эндогенной пероксидазы. После промывания единожды с помощью буфера Ventana Reaction предметные стекла нагревали до 37°C и инкубировали с 2,25 мкг/мл первичного антитела (анти-HLA-E (MEM-E/02, AbCam), изотипический контроль IgG1 мыши или АВ0012) в течение 60 мин. Предметные стекла промывали трижды с помощью буфера Ventana Reaction, инкубировали с рабочим раствором FineFix (Milestone, Kalamazoo, MI, кат. № 70147WG) в течение 4 мин. (стадия после фиксации) и трижды промывали. На предметные стекла наносили Discovery Anti-Mouse HQ (Ventana, кат. № 760-4814) на 24 мин., трижды промывали с использованием буфера Ventana Reaction. Затем на предметные стекла наносили одну каплю DISC Anti-HQ HRP (Ventana, кат. № 760-4820), инкубировали в течение 24 мин. и промывали трижды с помощью буфера Ventana Reaction. Затем на предметные стекла наносили одну каплю набора Discovery ChromoMap DAB (Ventana, кат. № 760-159) и одну каплю CM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Ventana), инкубировали в течение 8 мин. с последующим трехкратным промыванием с помощью буфера Ventana Reaction. Затем на предметные стекла наносили одну каплю Copper CM (Ventana), инкубировали в течение 4 мин. с последующим трехкратным промыванием с помощью буфера Ventana Reaction перед нанесением на предметное стекло одной капли гематоксилина (контрастное окрашивание) на 12 мин. После промывания (дважды) с помощью буфера Ventana Reaction наносили одну каплю реагента Bluing (после контрастного окрашивания), и

через 8 мин. предметные стекла промывали дважды с помощью буфера Ventana Reaction. Затем предметные стекла удаляли из Ventana XT, промывали с помощью моющего средства для посуды и обрабатывали спиртом и ксилолом для обезвоживания. К предметным стеклам добавляли покровное стекло, и предметные стекла считывали на аппарате Discovery Ultra.

[00264] АВХ0012 использовали в концентрации 1,95 мкг/мл, анти-НLA-E антитело (MEM-E/02) и антитело изотипического контроля IgG1 мыши использовали в концентрации 2,25 мкг/мл для окрашивания клеточных блоков клеток K562 или клеток K562, трансфицированных НLA-E (K562.E), обработанных в течение 2 ч. 20 мкг/мл пептида V-0025 (VMPTLFL) (**фиг. 27**). Изображения показывают, что АВХ0012 сильно окрашивает (3+++ из 3) K562.E + обработанные пептидом V-0025 клетки, но не клетки K562 (-). Эти данные показывают, что АВХ0012 селективно связывается с клетками, презентующими НLA-E/V-0025, и валидируют протокол иммуногистохимического (ИНС) окрашивания.

#### **Пример 10. Окрашивание ткани положительного контроля**

[00265] Свежезамороженную ткань человеческой плаценты использовали в качестве положительного контроля для АВХ0012. Хорошо известно, что клетки трофобласта экспрессируют НLA-E и НLA-G, и поэтому в ткани плаценты ожидалось окрашивание с помощью АВХ0012. На **фиг. 28** АВХ0012 демонстрирует сильное (от 2++ до 3+++ ) окрашивание клеток трофобласта в ткани плаценты и демонстрирует, что на поверхности трофобластических клеток присутствуют НLA-E + пептиды канонической лидерной последовательности.

#### **Пример 11. АВХ0012 окрашивает ткань опухоли головы и шеи**

[00266] На **фиг. 29** представлено типовое изображение окрашивания с помощью АВХ0012 замороженной опухолевой ткани, взятой у пациента с опухолью головы и шеи. На левой панели **фиг. 29А** показано сильное окрашивание опухолевых клеток анти-НLA-E антителом (клон MEM-E/02). На той же панели показано окрашивание области стромы антителом MEM-E/02. На правой панели показано окрашивание опухолевой ткани антителом АВХ0012. Строма опухоли демонстрирует сильное окрашивание (3+++), тогда как опухолевые клетки демонстрируют окрашивание от слабого до умеренного. Изображения показывают, что мишень, НLA-E + лидерная последовательность неклассический НLA-G (VMPTLFL), присутствует в опухолевой ткани пациентов с раком головы и шеи. На **фиг. 29В** показано изображение нормальной прилегающей ткани (NAT), окрашенной с помощью MEM-E/02

(левая панель) и АВХ0012 (справа). Следует отметить, что эпителий NAT является положительным в отношении экспрессии HLA-E (левая панель), однако отсутствие окрашивания АВХ0012 указывает на отсутствие комплекса HLA-E/пептид VMAPRTLFL в эпителии NAT (правая панель).

**Пример 12. АВХ0012 окрашивает опухолевую ткань аденокарциномы толстой кишки**

[00267] Типовое изображение, демонстрирующее свежемороженную ткань аденокарциномы толстой кишки человека, окрашенную с помощью анти-HLA-E (слева; 10-кратное увеличение) или АВХ-0012 (справа; 10-кратное увеличение). На **фиг. 30** показаны экспрессия HLA-E в областях как опухоли, так и стромы (вверху 1,4-кратное увеличение, а внизу 14,4-кратное, слева) и комплексы HLA-E/пептид VMAPRTLFL, детектируемые с помощью АВХ0012 в областях как опухоли (2++), так и стромы (3+++ (вверху 1,4-кратное увеличение, а внизу 14,4-кратное, справа).

**Пример 13. АВХ0012 окрашивает ткань плоскоклеточной карциномы легкого**

[00268] Типовое изображение демонстрирует свежемороженную ткань плоскоклеточной карциномы легкого, окрашенную с помощью анти-HLA-E (слева, вверху 10-кратное увеличение) или АВХ0012 (справа; 10-кратное увеличение). На **фиг. 31А** показано окрашивание опухоли и стромы с помощью анти-HLA-E антитела (2++) или АВХ0012 (от 1+ до 2++), что указывает на экспрессию HLA-E и комплекса HLA-E/пептид VMAPRTLFL при раке легкого, соответственно. На **фиг. 31В** показано, что АВХ0012 не окрашивает нормальную прилегающую легочную ткань, что указывает на то, что HLA-E, нагруженный пептидом VMAPRTLFL, не присутствует в нормальной легочной ткани.

[00269] При том, что в настоящем документе показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники будут очевидны различные вариации, изменения и замены без отклонения от настоящего изобретения. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления, описанным в настоящем документе. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем

настоящего изобретения, и что она охватывает способы и структуры в пределах объема пунктов этой формулы изобретения и их эквивалентов.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

2. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

3. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

4. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

5. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

6. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-5, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

7. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-5, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

8. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-5, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

9. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-5, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

10. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-5, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

11. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-10, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

12. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-11, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

13. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-12, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

14. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-13, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

15. Моноклональное антитело по п. 14, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

16. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-15, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

17. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-16, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

18. Моноклональное антитело по п. 17, причем данное антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

19. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-18, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело,

химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

20. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-19, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело.

21. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-20, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мультиспецифическое антитело.

22. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-21, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой биспецифическое антитело.

23. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-22, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

24. Моноклональное антитело по п. 23, причем BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR).

25. Моноклональное антитело по любому из пп. 23-24, причем BiTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15.

26. Моноклональное антитело по любому из пп. 23-25, причем BiTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

27. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-26, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

28. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-27, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент данного антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

29. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-28, причем селективное связывание данного антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

30. Моноклональное антитело по п. 29, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток.

31. Моноклональное антитело по п. 30, причем T-клетка представляет собой CD4+ T-клетку или CD8+ T-клетку.

32. Моноклональное антитело по п. 30, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL).

33. Моноклональное антитело по п. 29, причем клетка представляет собой раковую клетку.

34. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

35. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

36. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

37. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

38. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

39. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-38, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

40. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-38, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный домен легкой цепи

(VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

41. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-38, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

42. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-38, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

43. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-38, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

44. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-43, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

45. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-44, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

46. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-45, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

47. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-46, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

48. Моноклональное антитело по п. 47, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

49. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-48, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

50. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-49, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

51. Моноклональное антитело по п. 50, причем данное антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

52. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-51, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

53. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-52, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело.

54. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-53, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мультиспецифическое антитело.

55. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-54, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой биспецифическое антитело.

56. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-55, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

57. Моноклональное антитело по п. 56, причем BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR).

58. Моноклональное антитело по любому из пп. 56-57, причем BiTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15.

59. Моноклональное антитело по любому из пп. 56-58, причем BiTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

60. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-59, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

61. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-60, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент данного антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

62. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-61, причем селективное связывание данного антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

63. Моноклональное антитело по п. 62, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток.

64. Моноклональное антитело по п. 63, причем T-клетка представляет собой CD4+ T-клетку или CD8+ T-клетку.

65. Моноклональное антитело по п. 62, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL).

66. Моноклональное антитело по п. 62, причем клетка представляет собой раковую клетку.

67. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

68. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

69. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

70. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

71. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

72. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

73. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

74. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

75. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

76. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

77. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-76, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

78. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-77, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

79. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-78, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

80. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-79, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

81. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-80, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

82. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-81, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

83. Моноклональное антитело по п. 82, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

84. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-83, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

85. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-84, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

86. Моноклональное антитело по п. 85, причем данное антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

87. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-86, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

88. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-87, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело.

89. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-88, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мультиспецифическое антитело.

90. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-89, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой биспецифическое антитело.

91. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-90, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий T-клетки биспецифический активатор (ViTE).

92. Моноклональное антитело по п. 91, причем ViTE связывается с белком CD3, ассоциированным с T-клеточным рецептором (TCR).

93. Моноклональное антитело по любому из пп. 91-92, причем ViTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11.

94. Моноклональное антитело по любому из пп. 91-93, причем ViTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

95. Моноклональное антитело по любому из пп. 91-94, причем ViTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15.

96. Моноклональное антитело по любому из пп. 91-95, причем ViTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

97. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-96, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

98. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-97, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент данного антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

99. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-98, причем селективное связывание данного антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

100. Моноклональное антитело по п. 99, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток.

101. Моноклональное антитело по п. 100, причем Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку.

102. Моноклональное антитело по п. 99, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL).

103. Моноклональное антитело по п. 99, причем клетка представляет собой раковую клетку.

104. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

105. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

106. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

107. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

108. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную

последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

109. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

110. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

111. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

112. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

113. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

114. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-113, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

115. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-114, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменный

домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

116. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-115, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

117. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-116, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

118. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-117, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

119. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-118, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

120. Моноклональное антитело по п. 119, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

121. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-120, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

122. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-121, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

123. Моноклональное антитело по п. 122, причем данное антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

124. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-123, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

125. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-124, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело.

126. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-125, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мультиспецифическое антитело.

127. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-126, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой биспецифическое антитело.

128. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-127, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

129. Моноклональное антитело по п. 128, причем BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR).

130. Моноклональное антитело по любому из пп. 128-129, причем BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11.

131. Моноклональное антитело по любому из пп. 128-130, причем BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

132. Моноклональное антитело по любому из пп. 128-131, причем BiTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15.

133. Моноклональное антитело по любому из пп. 128-132, причем BiTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

134. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-133, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

135. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-134, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент данного антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

136. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-135, причем селективное связывание данного антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

137. Моноклональное антитело по п. 136, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток.

138. Моноклональное антитело по п. 137, причем Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку.

139. Моноклональное антитело по п. 136, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL).

140. Моноклональное антитело по п. 136, причем клетка представляет собой раковую клетку.

141. Биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

(a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

142. Биспецифическое антитело по п. 141, причем данное биспецифическое антитело содержит:

(a) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и

(b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной

последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

143. Биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

(a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

144. Биспецифическое антитело по п. 143, причем данное биспецифическое антитело содержит:

(a) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и

(b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

145. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-144, причем данное биспецифическое антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

146. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-145, причем данное биспецифическое антитело не характеризуется аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

147. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-146, причем данное биспецифическое антитело не характеризуется аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

148. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-147, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

149. Биспецифическое антитело по п. 148, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

150. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-149, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

151. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-150, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

152. Биспецифическое антитело по п. 151, причем данное антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

153. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-152, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

154. Биспецифическое антитело по любому из пп. 104-153, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий T-клетки биспецифический активатор (BiTE).

155. Биспецифическое антитело по п. 154, причем BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с T-клеточным рецептором (TCR).

156. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-155, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

157. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-156, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

158. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-157, причем селективное связывание данного антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

159. Биспецифическое антитело по п. 158, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток.

160. Биспецифическое антитело по п. 159, причем Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку.

161. Биспецифическое антитело по п. 158, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL).

162. Биспецифическое антитело по п. 158, причем клетка представляет собой раковую клетку.

163. Фармацевтическая композиция, содержащая: (а) моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-140 или биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 141-162; и (b) фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

164. Способ лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3.

165. Способ лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

166. Способ по п. 164 или п. 165, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%

идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

167. Способ по любому из пп. 164-166, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

168. Способ по любому из пп. 164-167, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

169. Способ по любому из пп. 164-168, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

170. Способ по любому из пп. 164-169, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO:

1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6.

171. Способ по любому из пп. 164-170, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7.

172. Способ по любому из пп. 164-171, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8.

173. Способ по любому из пп. 164-172, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

174. Способ по любому из пп. 164-173, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

175. Способ по любому из пп. 164-174, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

176. Способ по любому из пп. 164-175, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

177. Способ по п. 176, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

178. Способ по любому из пп. 164-177, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

179. Способ по любому из пп. 164-178, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

180. Способ по п. 179, причем антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

181. Способ по любому из пп. 164-180, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

182. Способ по любому из пп. 164-181, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело.

183. Способ по любому из пп. 164-182, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мультиспецифическое антитело.

184. Способ по любому из пп. 164-183, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой биспецифическое антитело.

185. Способ по любому из пп. 164-184, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (ViTE).

186. Способ по п. 185, причем ViTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR).

187. Способ по любому из пп. 185-186, причем ViTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11.

188. Способ по любому из пп. 185-187, причем ViTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

189. Способ по любому из пп. 185-188, причем ViTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15.

190. Способ по любому из пп. 185-189, причем ViTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

191. Способ по любому из пп. 164-190, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

192. Способ по любому из пп. 164-191, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

193. Способ по любому из пп. 164-192, причем селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

194. Способ по п. 193, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) Т-клеток или (iii) NK-клеток и Т-клеток.

195. Способ по п. 194, причем Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку или CD8+ Т-клетку.

196. Способ по п. 193, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических Т-клеток (CTL).

197. Способ по любому из пп. 164-196, причем рак представляет собой рак молочной железы, рак почки, рак легкого, рак яичника, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, хориокарциному, немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак желудка, рак шейки матки или рак головы и шеи.

198. Способ по любому из пп. 164-196, причем рак представляет собой миелому, лейкоз или лимфому.

199. Способ по любому из пп. 164-196, причем рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому или миелодиспластический синдром.

200. Способ по любому из пп. 164-196, причем рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

201. Способ по любому из пп. 164-196, причем рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

202. Способ лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, содержащий введение индивидууму эффективного количества биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих:

(а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

203. Способ по п. 199, причем биспецифическое антитело содержит:

(a) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и

(b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

204. Способ лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, содержащий введение индивидууму эффективного количества биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих:

(a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную по меньшей мере одной из аминокислотных последовательностей, приведенных под SEQ ID NO: 12-14.

205. Способ по п. 204, причем биспецифическое антитело содержит:

(a) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 8; и

(b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

206. Способ по любому из пп. 202-205, причем биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

207. Способ по любому из пп. 202-206, причем биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

208. Способ по любому из пп. 202-207, причем биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

209. Способ по любому из пп. 202-208, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

210. Способ по п. 209, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

211. Способ по любому из пп. 202-210, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

212. Способ по любому из пп. 202-211, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

213. Способ по п. 212, причем биспецифическое антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

214. Способ по любому из пп. 202-213, причем биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

215. Способ по любому из пп. 202-214, причем биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело.

216. Способ по любому из пп. 202-215, причем биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий T-клетки биспецифический активатор (BiTE).

217. Способ по п. 216, причем BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с T-клеточным рецептором (TCR).

218. Способ по любому из пп. 202-217, причем биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

219. Способ по любому из пп. 202-218, причем биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

220. Способ по любому из пп. 202-219, причем селективное связывание данного антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

221. Способ по п. 220, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток.

222. Способ по п. 221, причем T-клетка представляет собой CD4<sup>+</sup> T-клетку или CD8<sup>+</sup> T-клетку.

223. Способ по п. 221, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL).

224. Способ по любому из пп. 202-223, причем биспецифическое антитело вводят в терапевтически эффективном количестве.

225. Способ по любому из пп. 202-224, причем рак представляет собой рак молочной железы, рак почки, рак легкого, рак яичника, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, хориокарциному, немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), рак желудка, рак шейки матки или рак головы и шеи..

226. Способ по любому из пп. 202-224, причем рак представляет собой миелому, лейкоз или лимфому.

227. Способ по любому из пп. 202-224, причем рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому или миелодиспластический синдром.

228. Способ по любому из пп. 202-224, причем рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

229. Способ по любому из пп. 202-224, причем рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

230. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

231. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

232. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

233. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

234. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 19.

235. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

236. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

237. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

238. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (НС), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

239. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (НС), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 20.

240. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (НС), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

241. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (НС), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

242. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (НС), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

243. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (НС), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

244. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь (НС), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 21.

245. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.







275. Моноклональное антитело по любому из пп. 270-274, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

276. Моноклональное антитело по любому из пп. 270-274, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

277. Моноклональное антитело по любому из пп. 270-274, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

278. Моноклональное антитело по любому из пп. 270-274, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 99% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

279. Моноклональное антитело по любому из пп. 270-274, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 22.

280. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-279, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

281. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-280, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым HLA-E.

282. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-281, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не характеризуются аффинностью связывания с отдельно взятым неоантигеном.

283. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-282, причем неоантиген экспрессируется профицитной по механизму процессинга антигена (APM) клеткой.

284. Моноклональное антитело по п. 283, причем неоантиген экспрессируется TAP1/2-профицитной клеткой.

285. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-284, причем неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL).

286. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-284, причем HLA-E представляет собой HLA-E\*0101 или HLA-E\*0103.

287. Моноклональное антитело по п. 286, причем данное антитело селективно связывается с комплексом, содержащим:

(a) HLA-E\*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E\*0103 и неоантиген; или

(c) HLA-E\*0101 и неоантиген и HLA-E\*0103 и неоантиген.

288. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-287, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мышинное антитело, химерное антитело, антитело верблюдовых, гуманизированное антитело или человеческое антитело.

289. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-289, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой TCR-подобное антитело.

290. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-289, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой мультиспецифическое антитело.

291. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-290, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой биспецифическое антитело.

292. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-291, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

293. Моноклональное антитело по п. 292, причем BiTE связывается с белком CD3, ассоциированным с Т-клеточным рецептором (TCR).

294. Моноклональное антитело по любому из пп. 292-293, причем BiTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 15.

295. Моноклональное антитело по любому из пп. 292-293, причем ViTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 16.

296. Моноклональное антитело по любому из пп. 280-295, причем данное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой многофункциональное антитело.

297. Моноклональное антитело по любому из пп. 280-296, причем данное моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент данного антитела дополнительно содержат конъюгированную терапевтическую группировку.

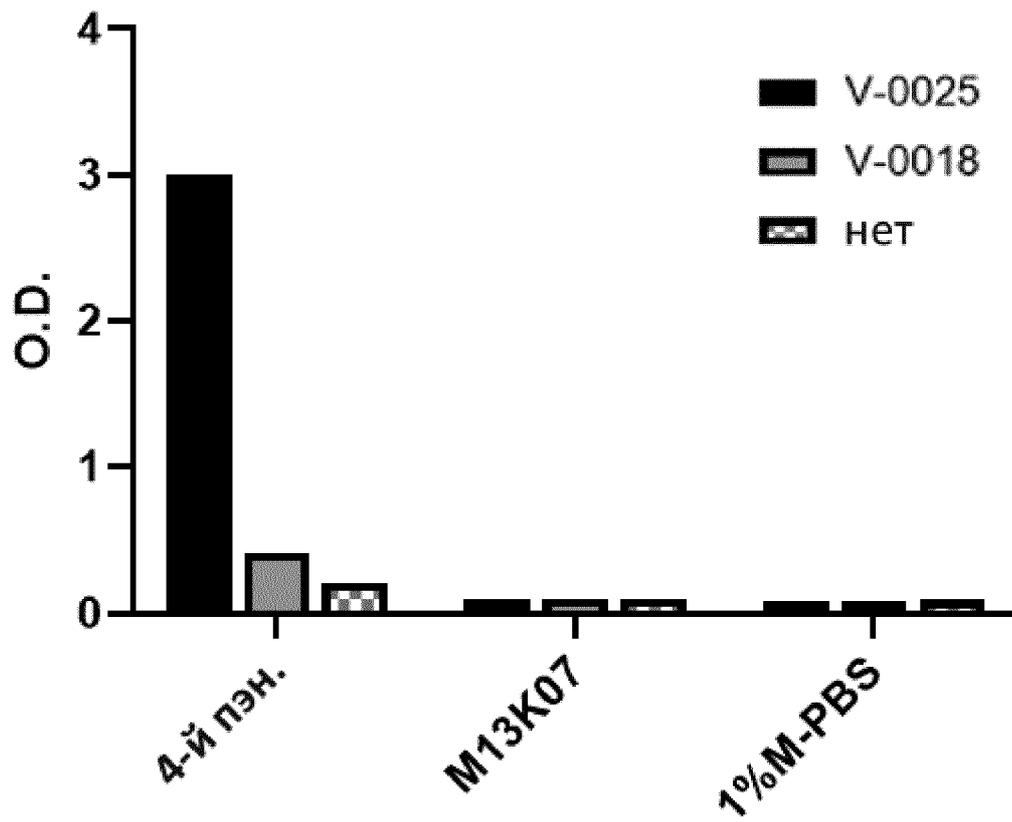
298. Моноклональное антитело по любому из пп. 280-297, причем селективное связывание данного антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

299. Моноклональное антитело по п. 298, причем иммунный ответ включает в себя активацию (i) NK-клеток, (ii) T-клеток или (iii) NK-клеток и T-клеток.

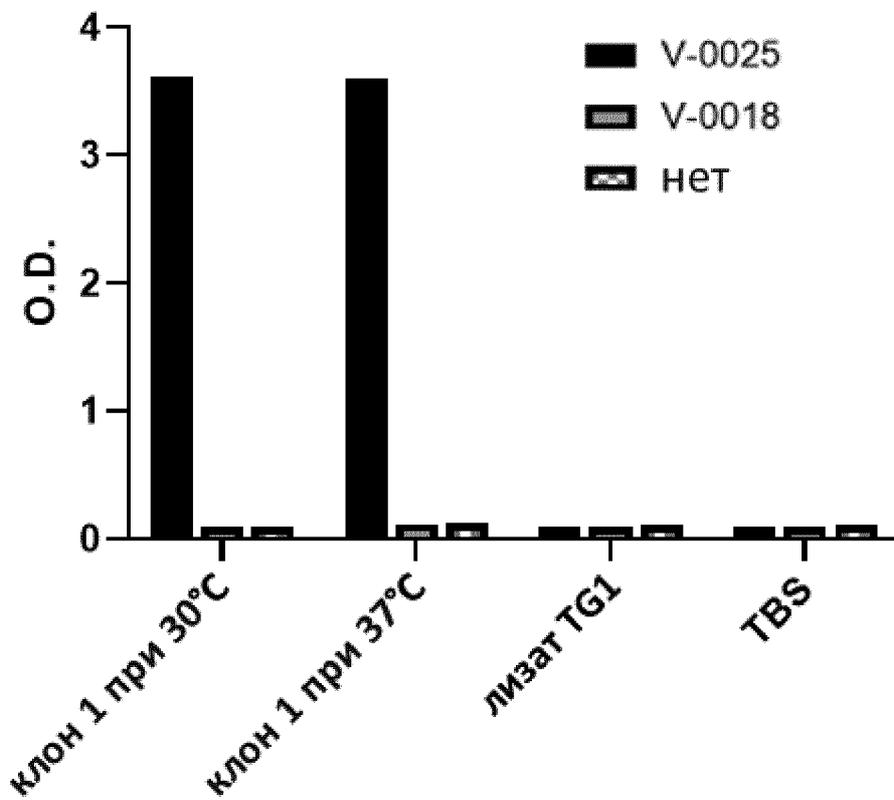
300. Моноклональное антитело по п. 299, причем T-клетка представляет собой CD4+ T-клетку или CD8+ T-клетку.

301. Моноклональное антитело по п. 300, причем иммунный ответ включает в себя активацию цитотоксических T-клеток (CTL).

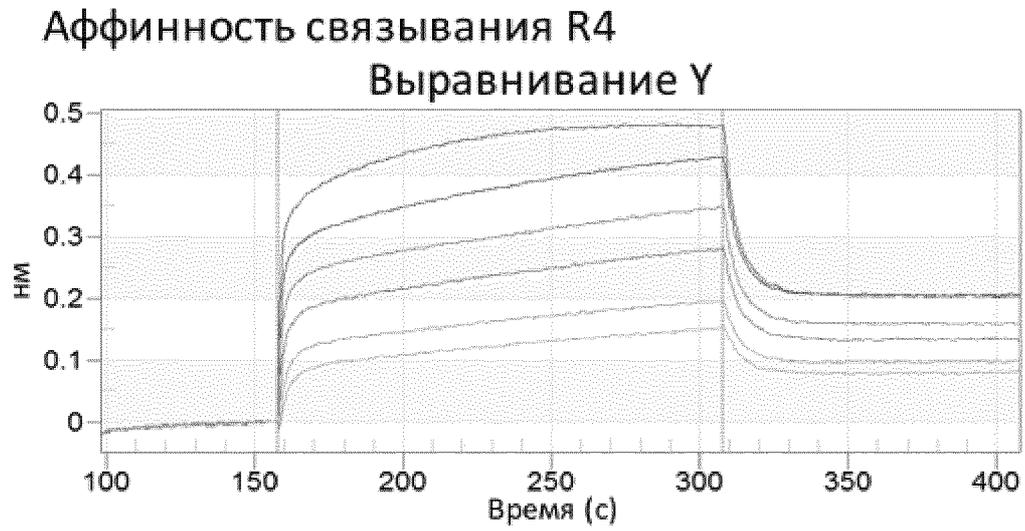
302. Моноклональное антитело по п. 298 причем клетка представляет собой раковую клетку.



Фиг. 1А



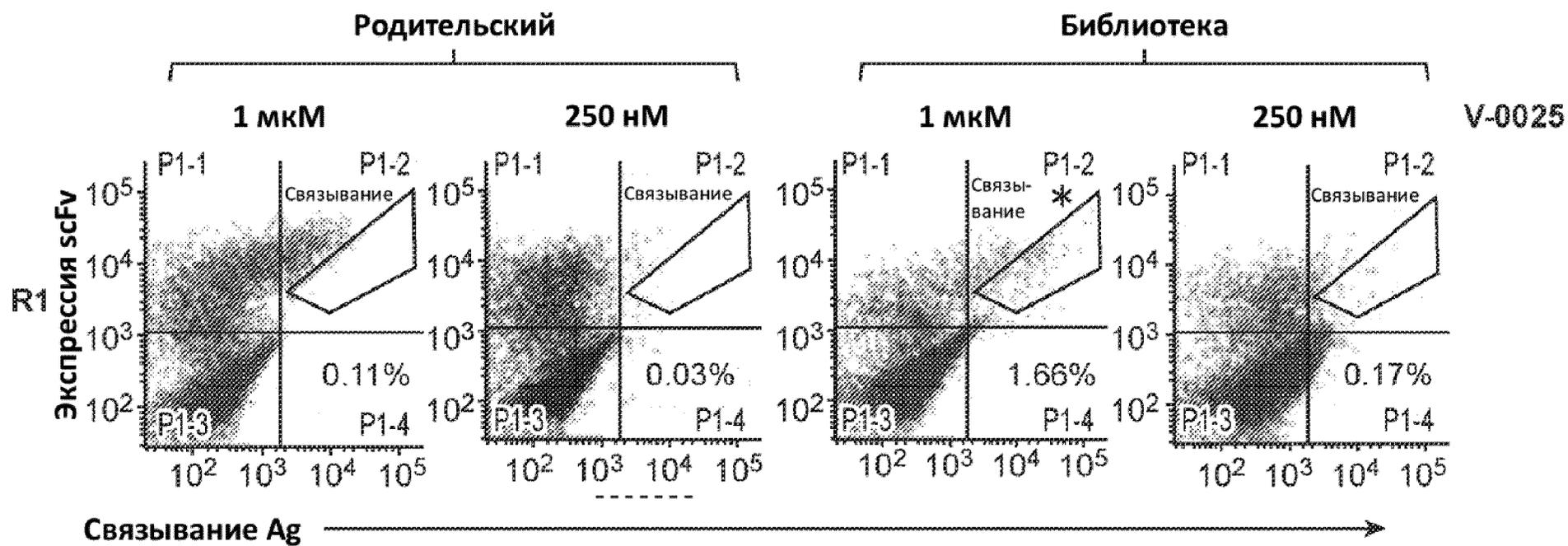
Фиг. 1В



Фиг. 1С

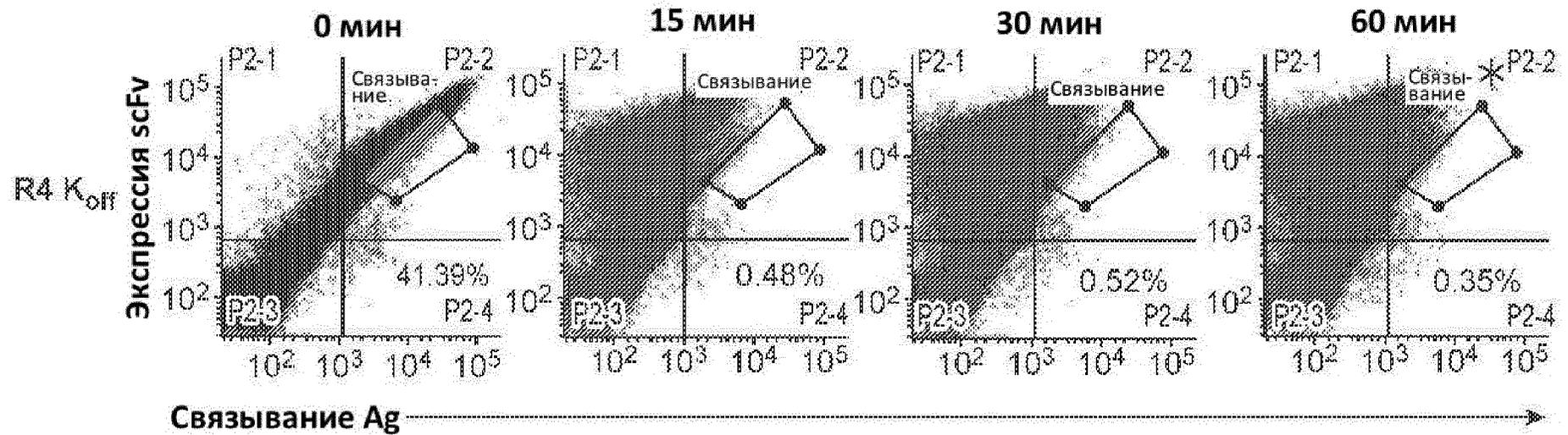
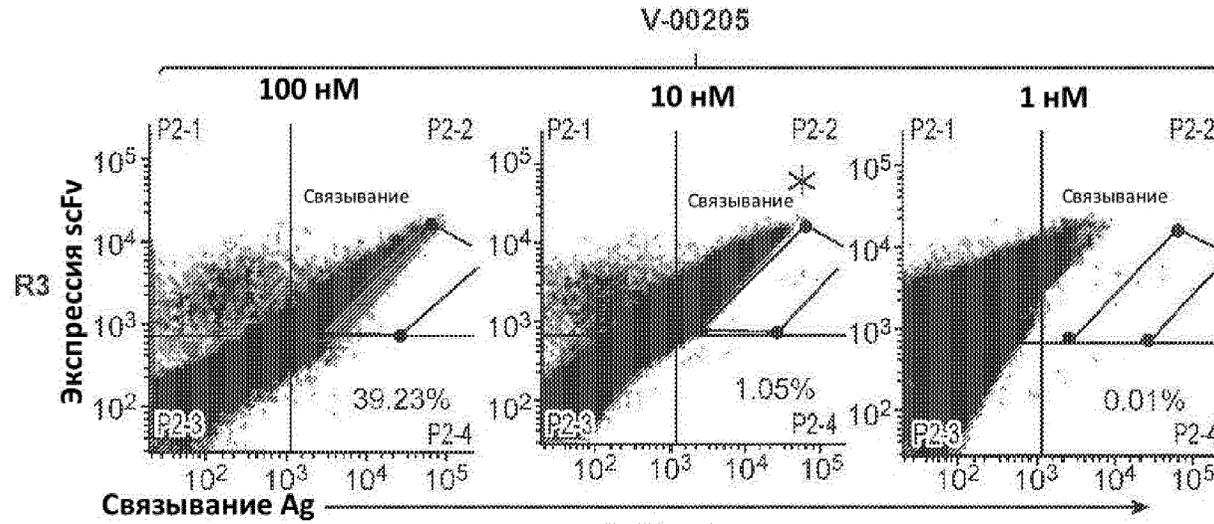
Клон	$K_D$	Ошибка	$K_{on}$	$K_{off}$
Клон 1	4.11E-07	3.05E-08	1.48E+05	6.6E-02

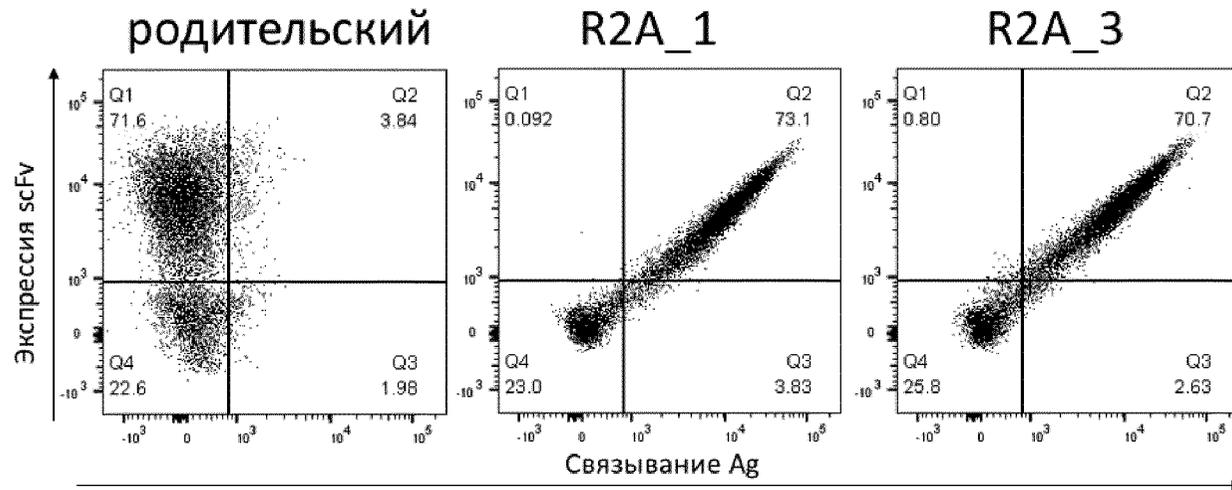
Фиг. 1D



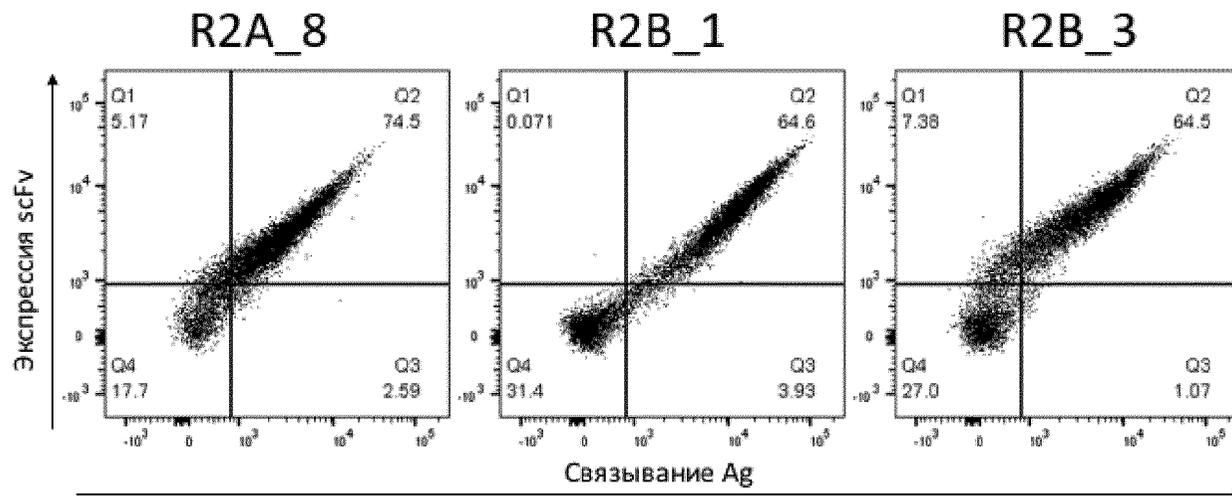
Фиг. 2А



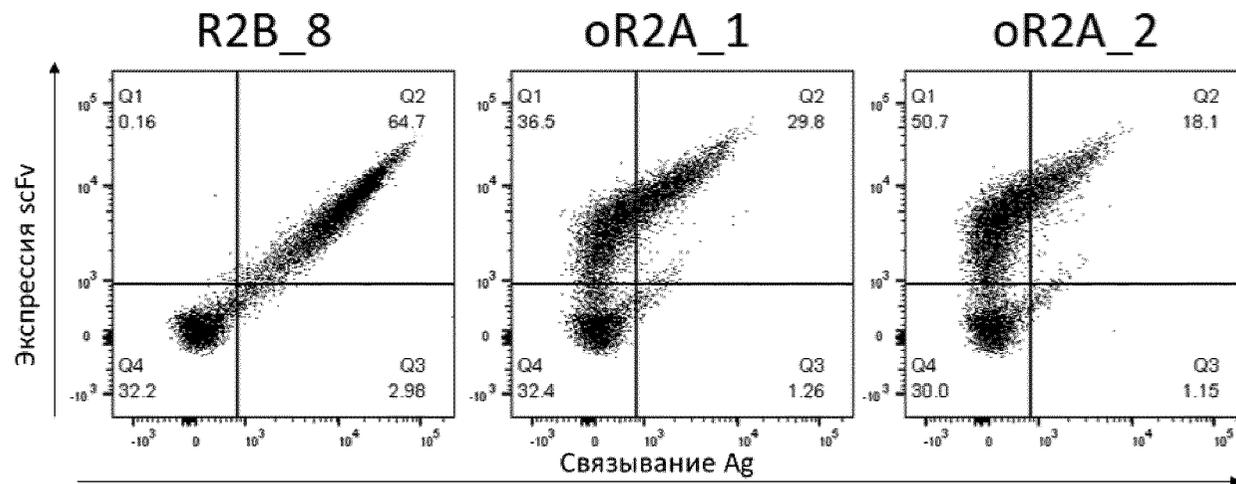




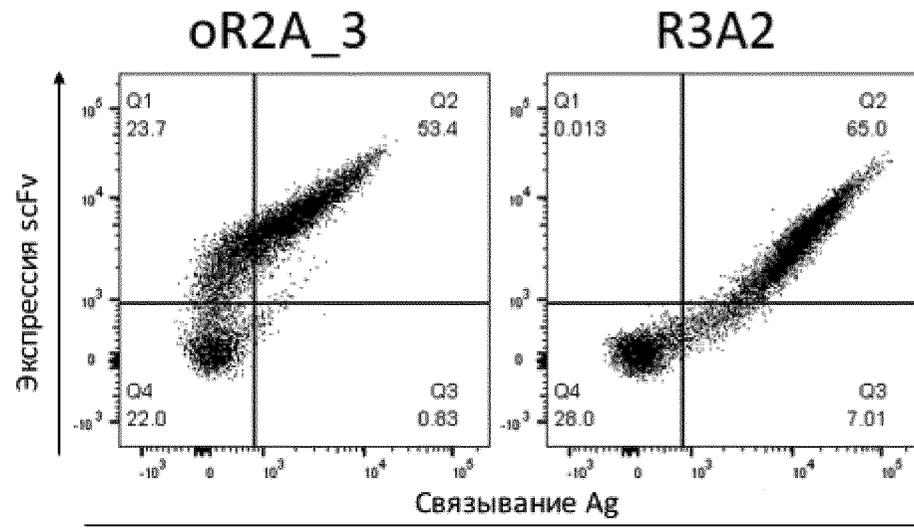
Фиг. 3А



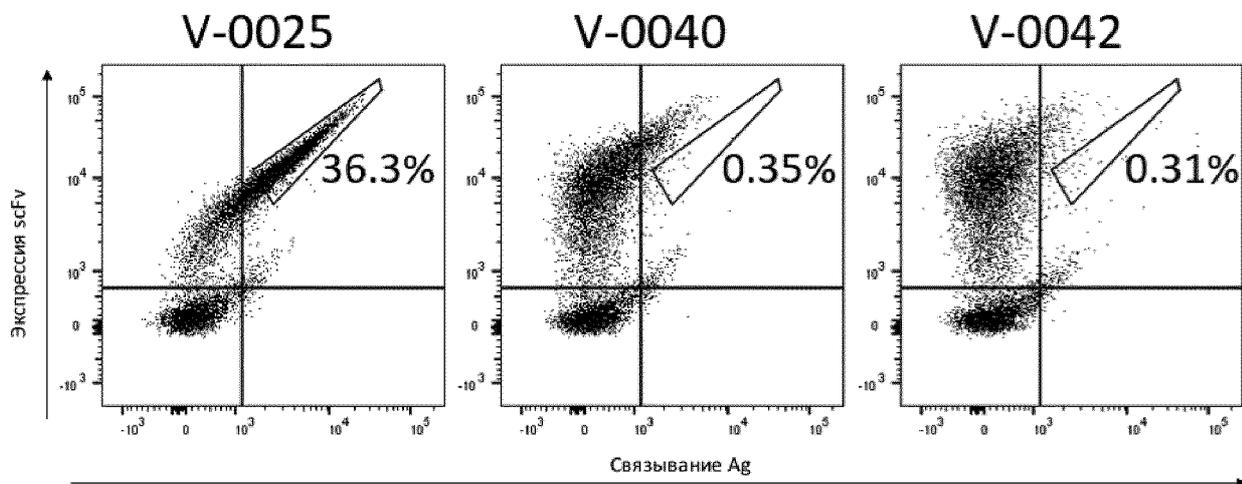
Фиг. 3В



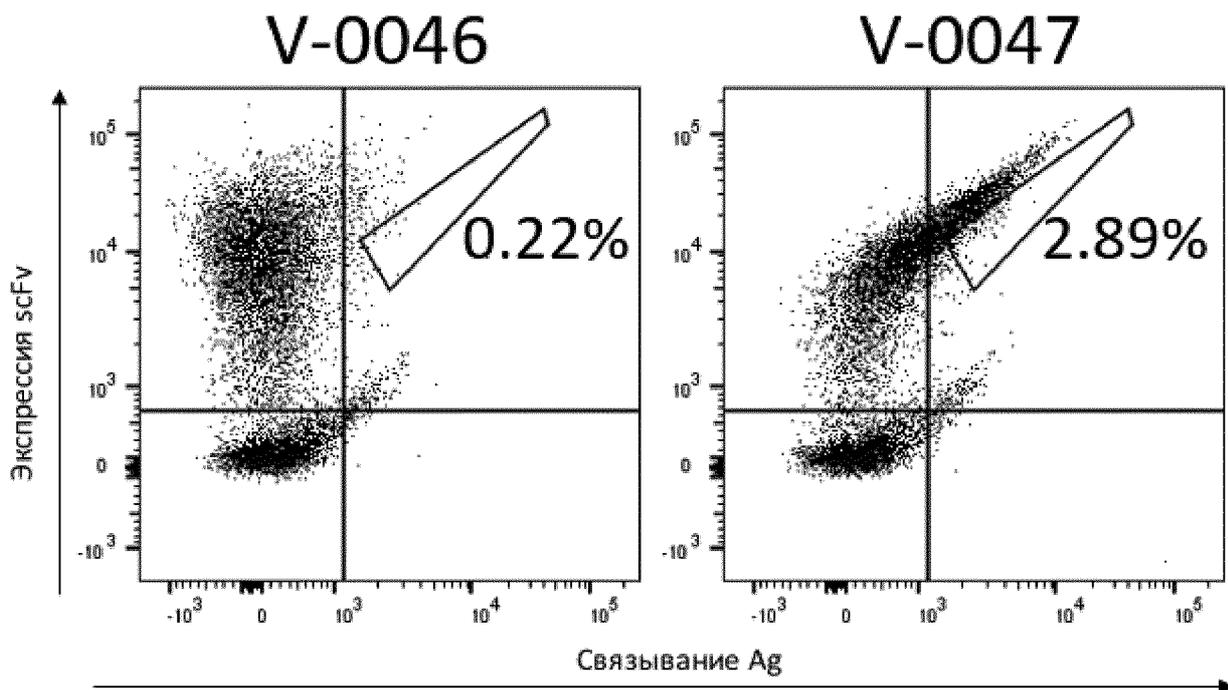
Фиг. 3С



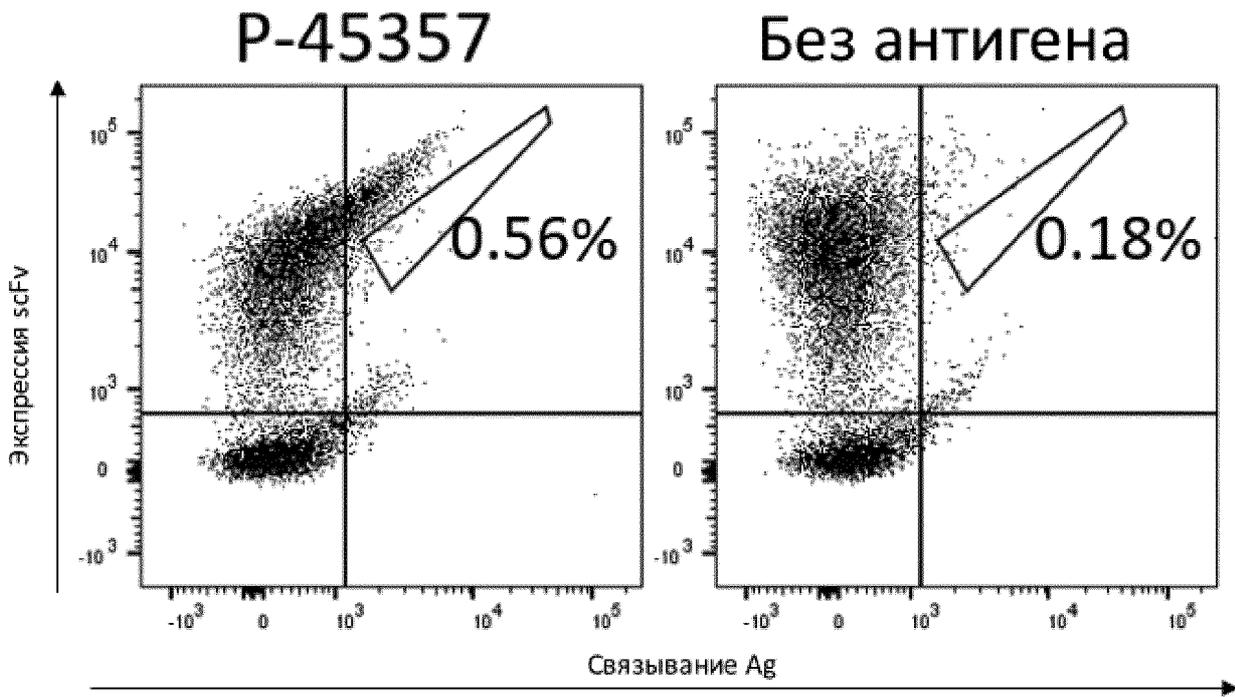
Фиг. 3D



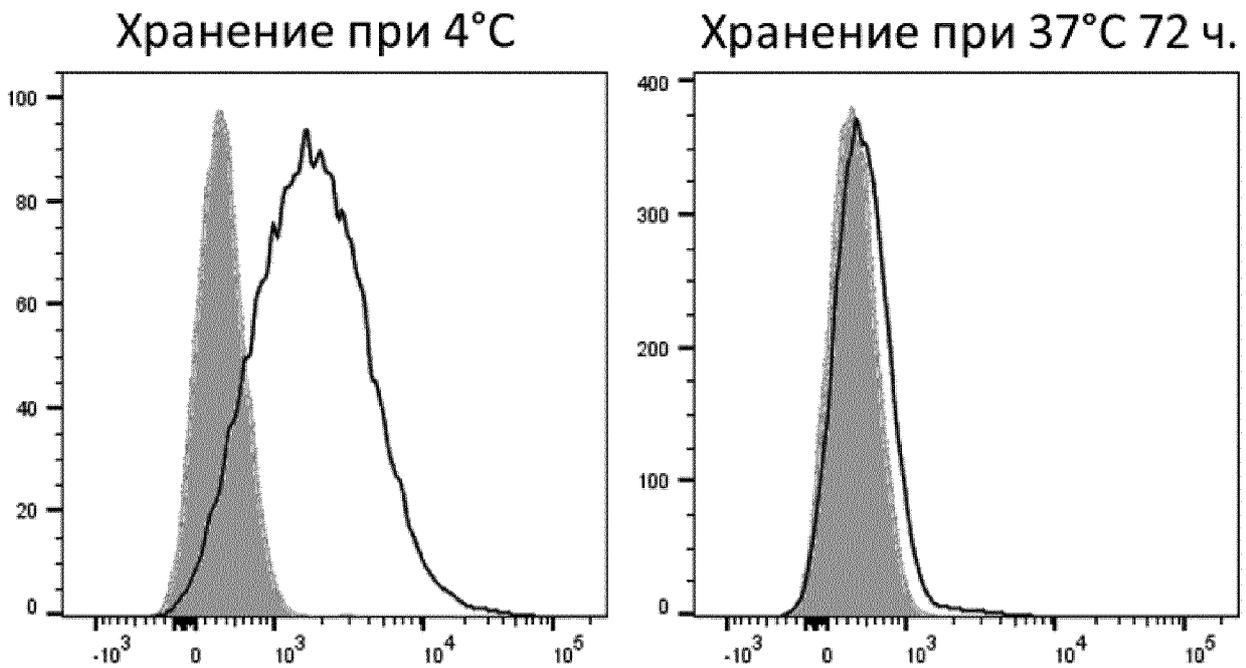
Фиг. 3Е



Фиг. 3F



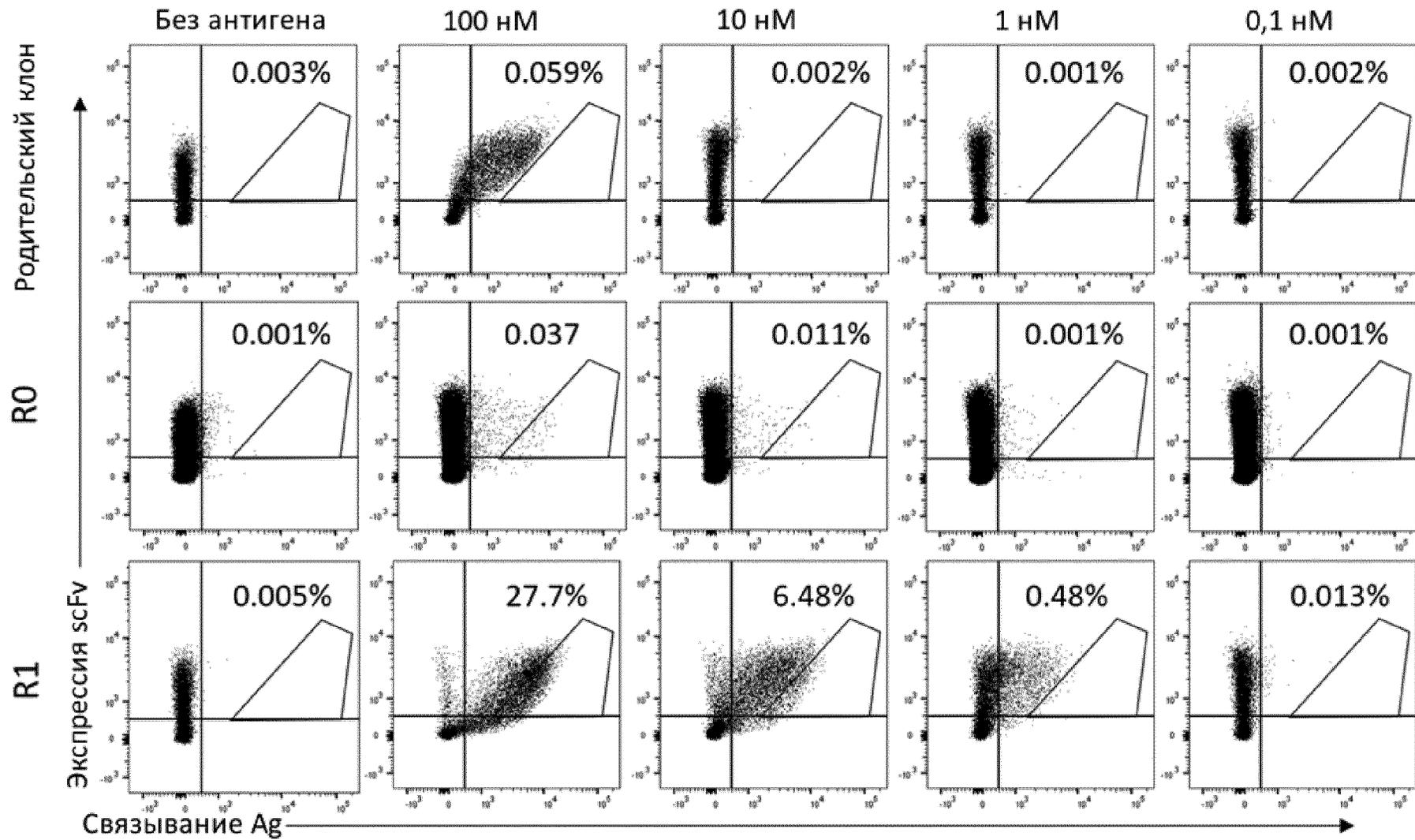
Фиг. 3G



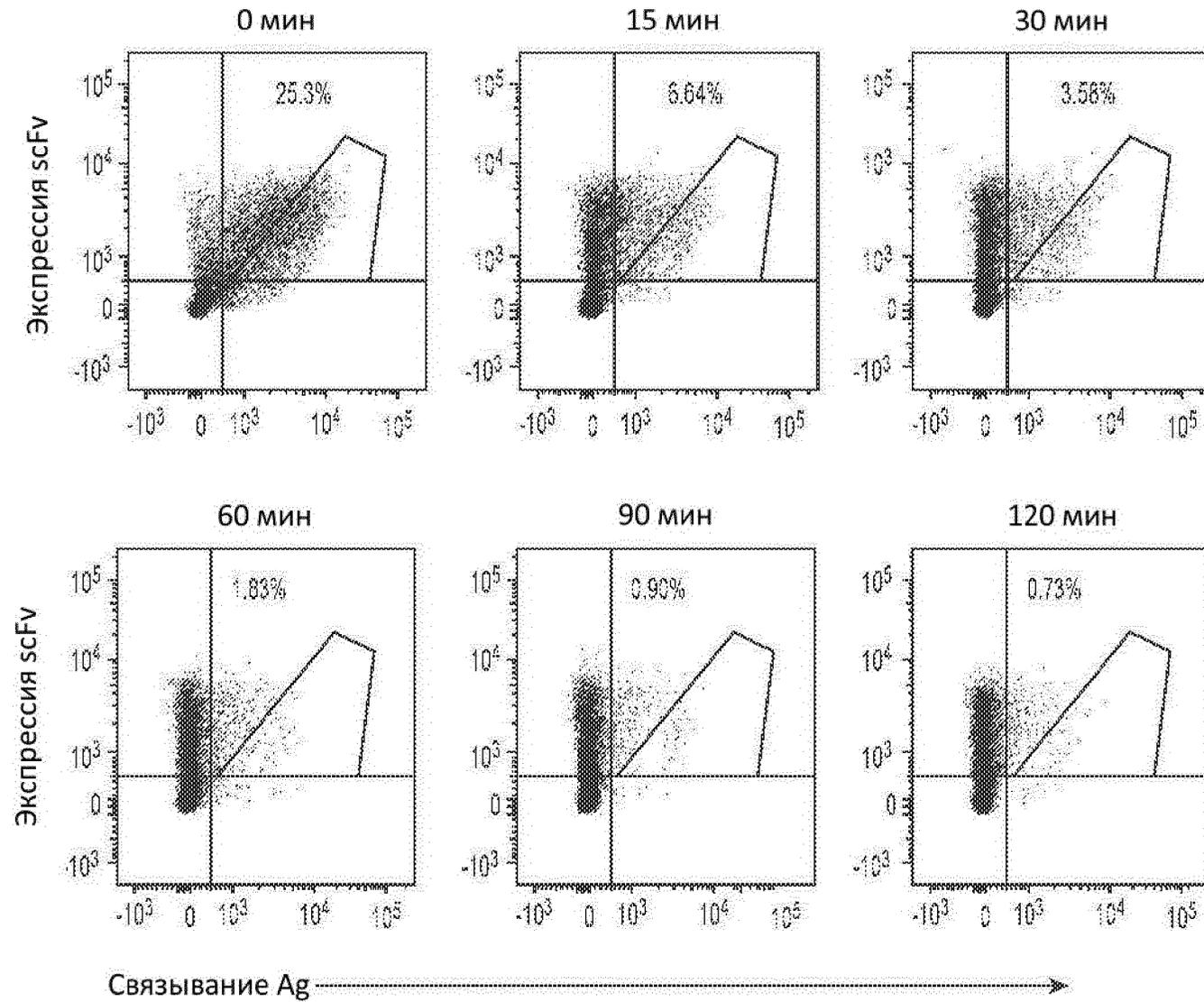
Светло-серый фон = изотип  
 Сплошная черная линия = R4c1

Фиг. 4

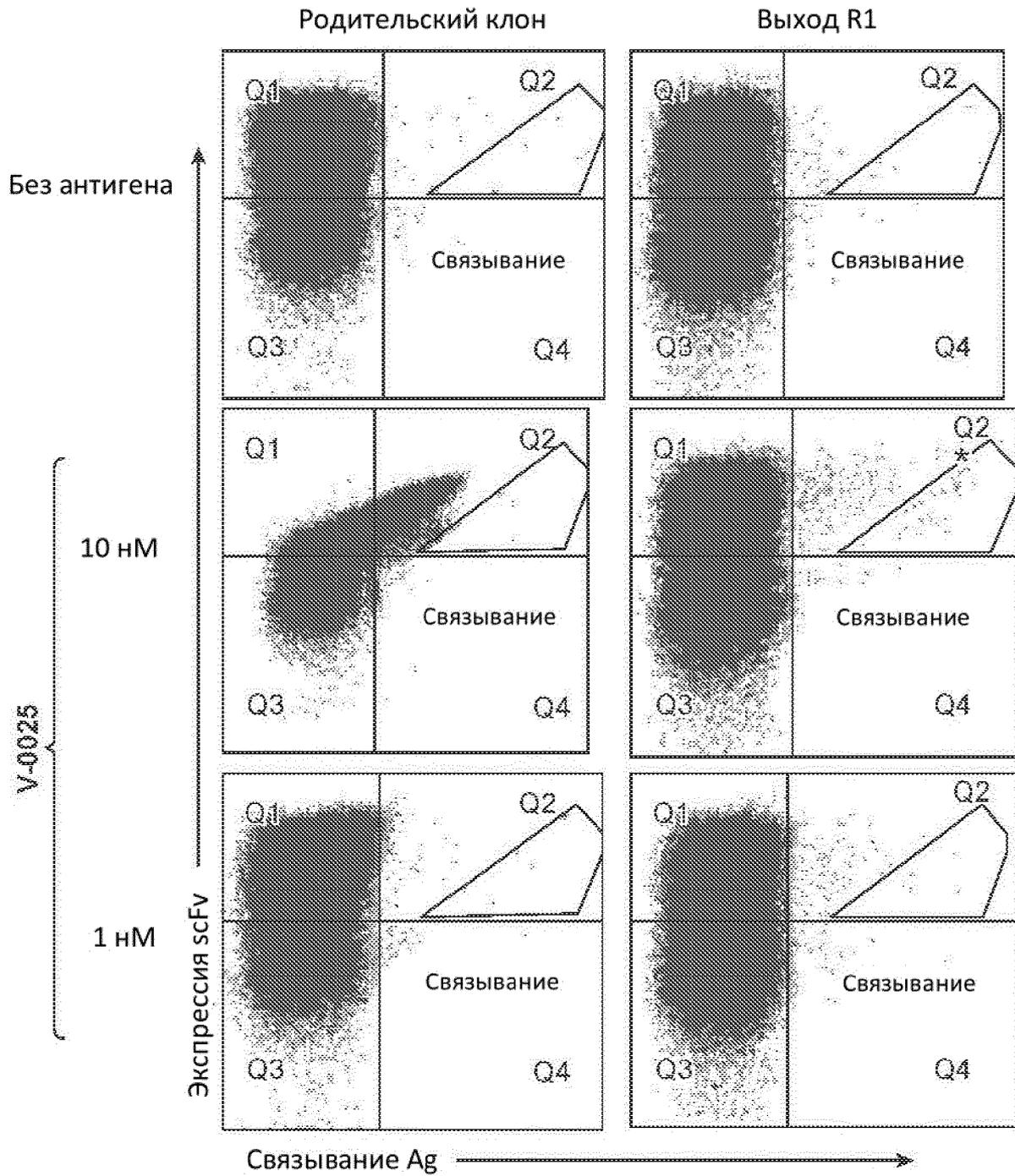
V-0025



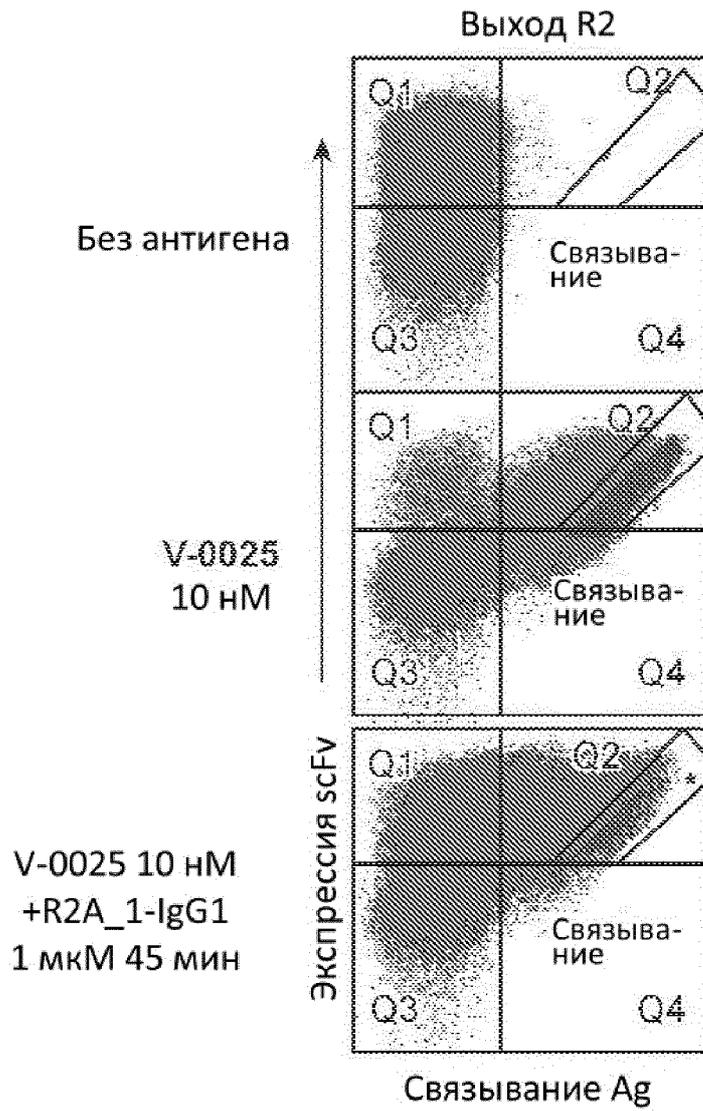
Фиг. 5А



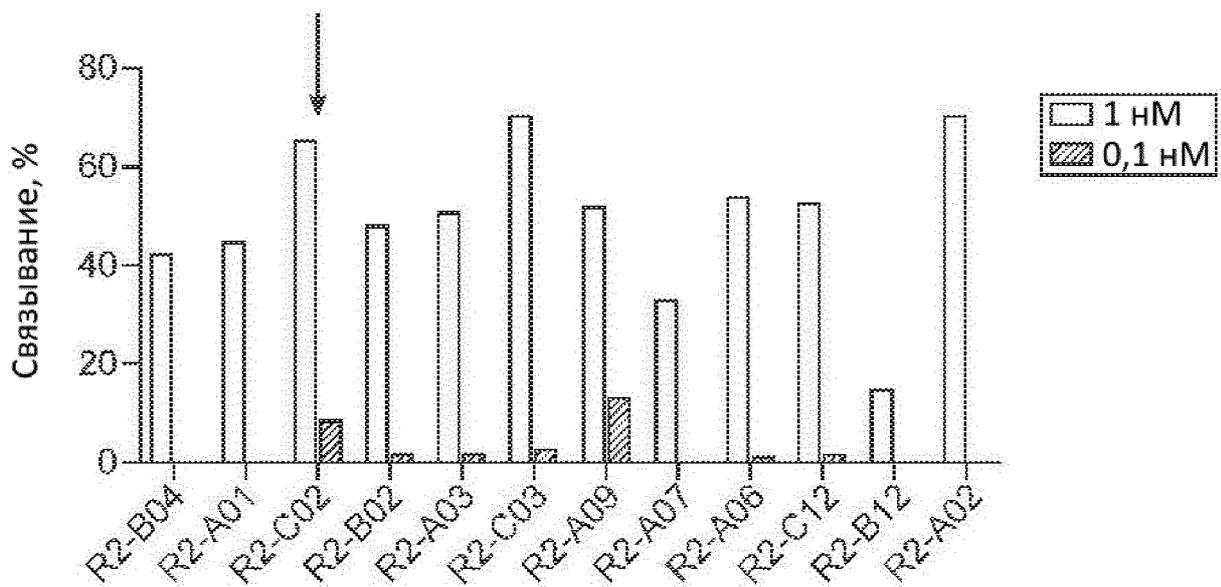
Фиг. 5В



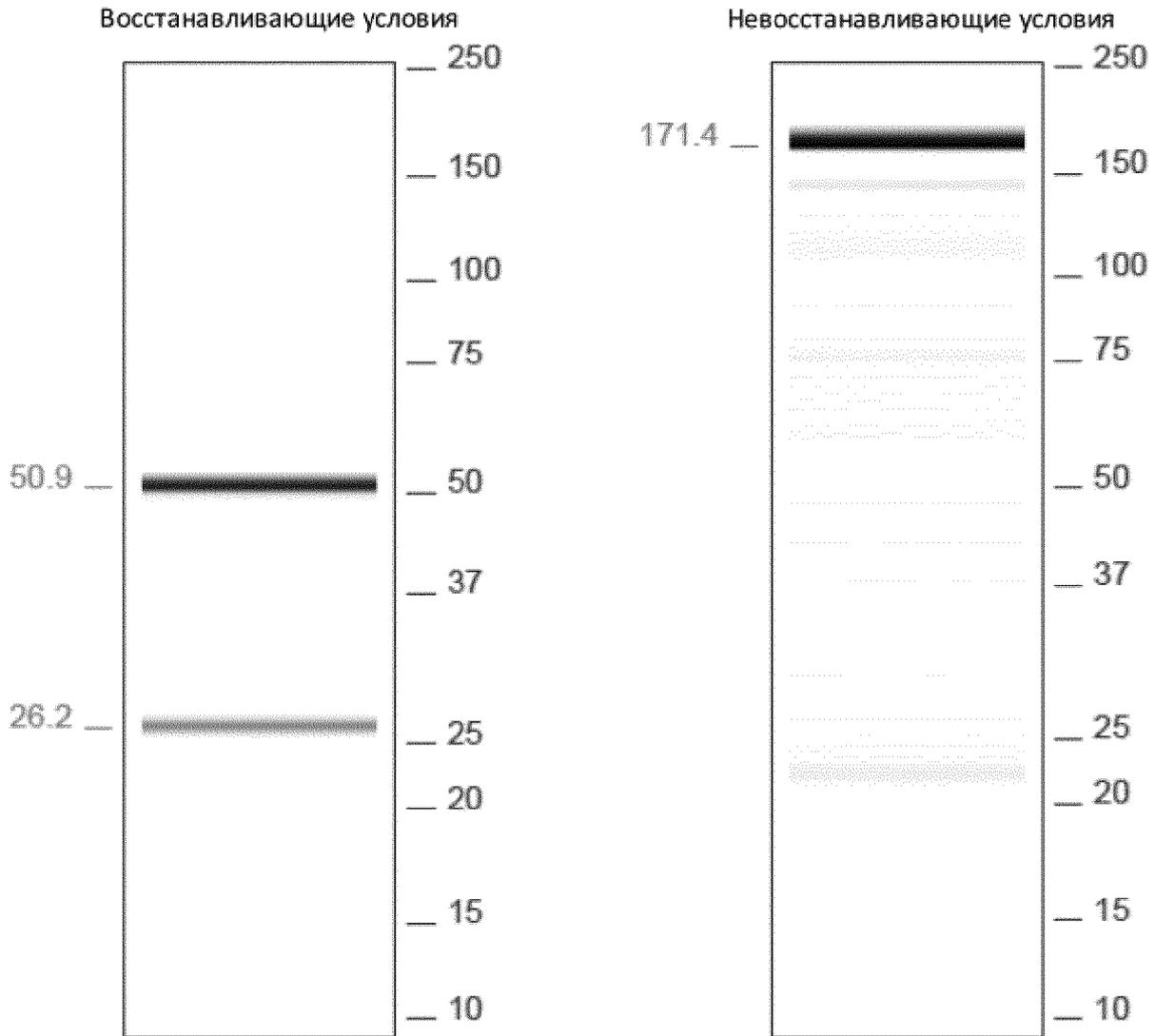
Фиг. 6А



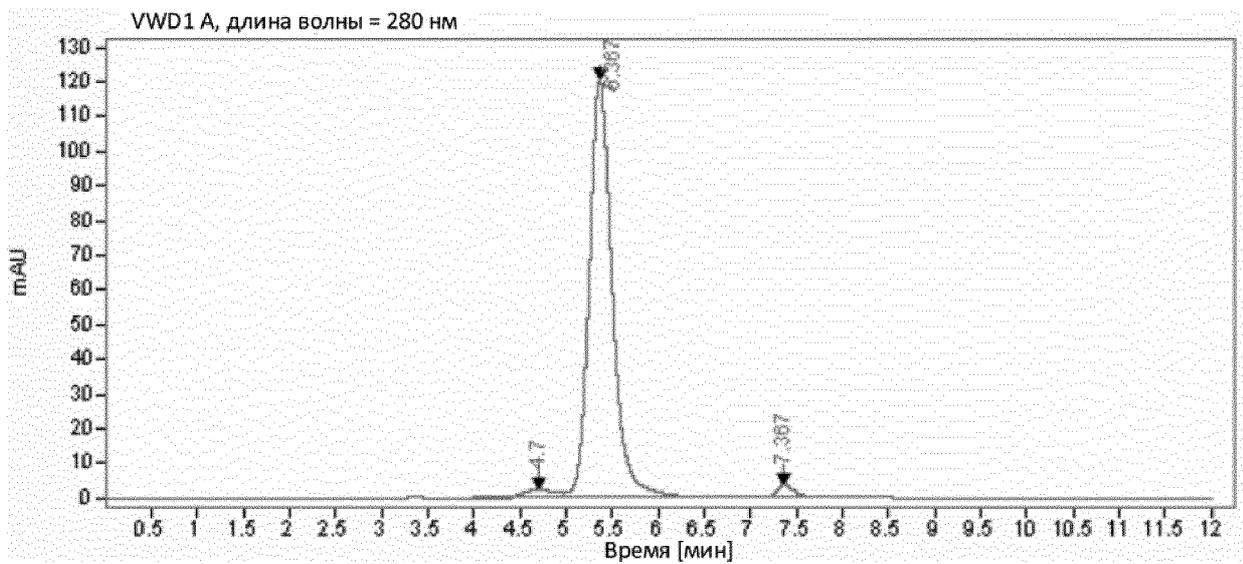
Фиг. 6В



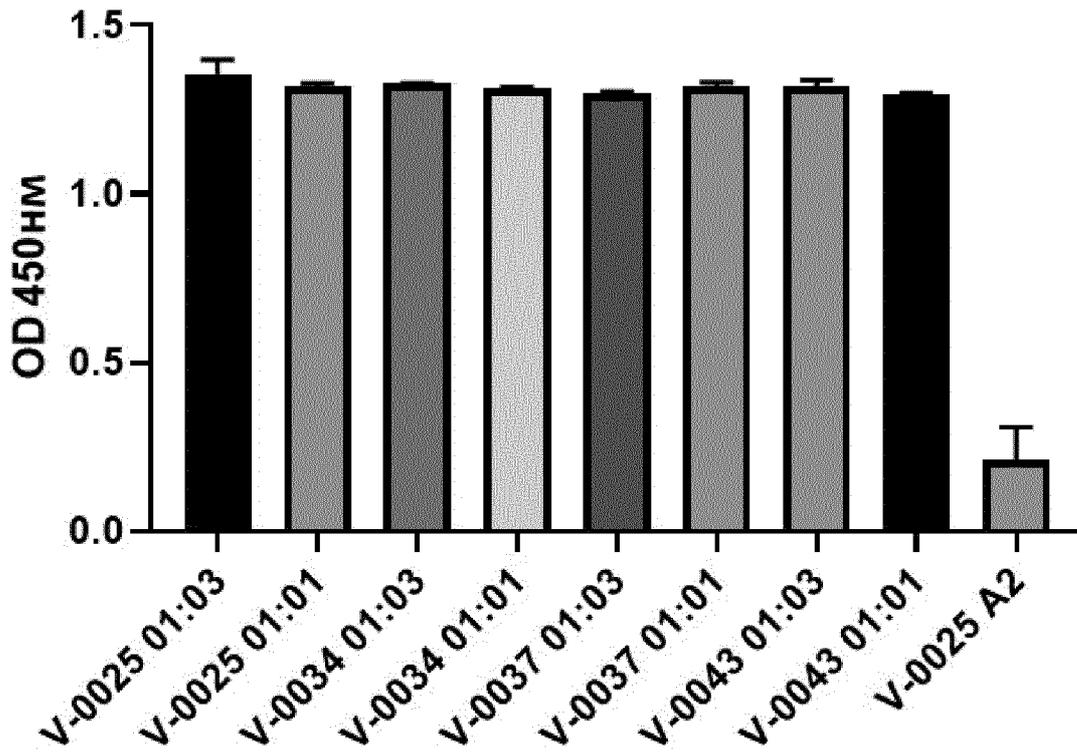
Фиг. 7



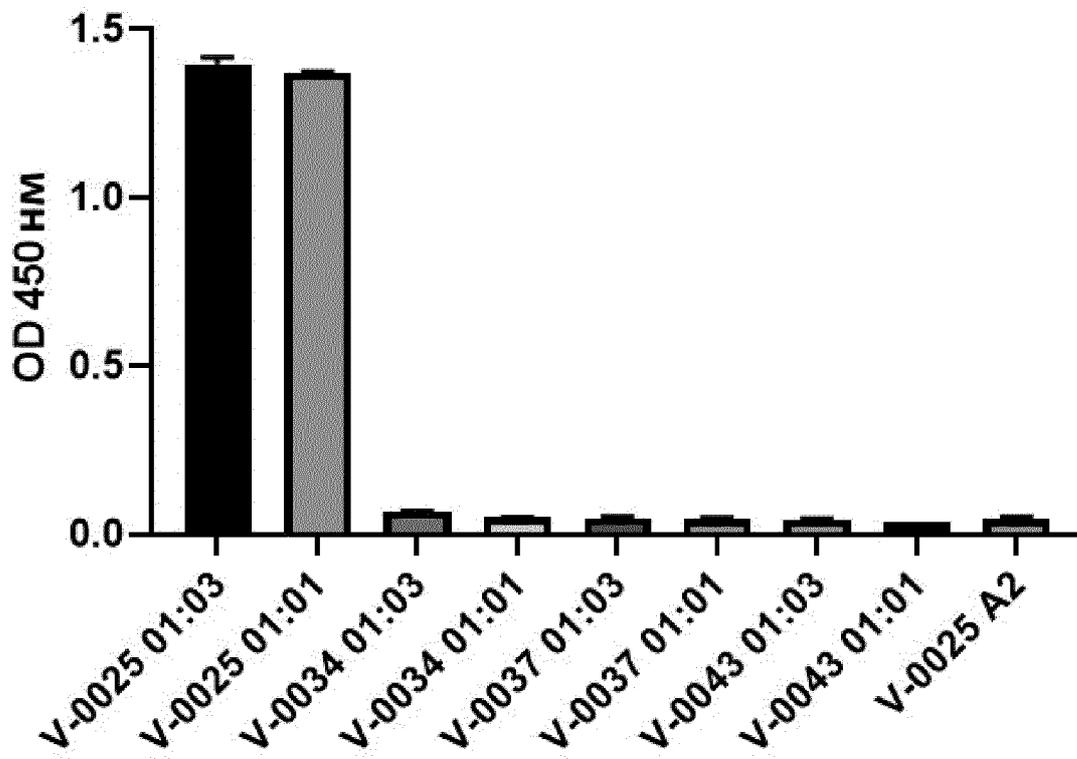
Фиг. 8А



Фиг. 8В



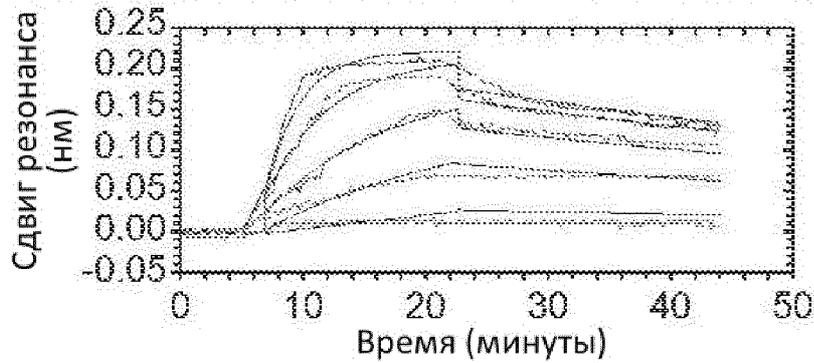
Фиг. 9А



Фиг. 9В

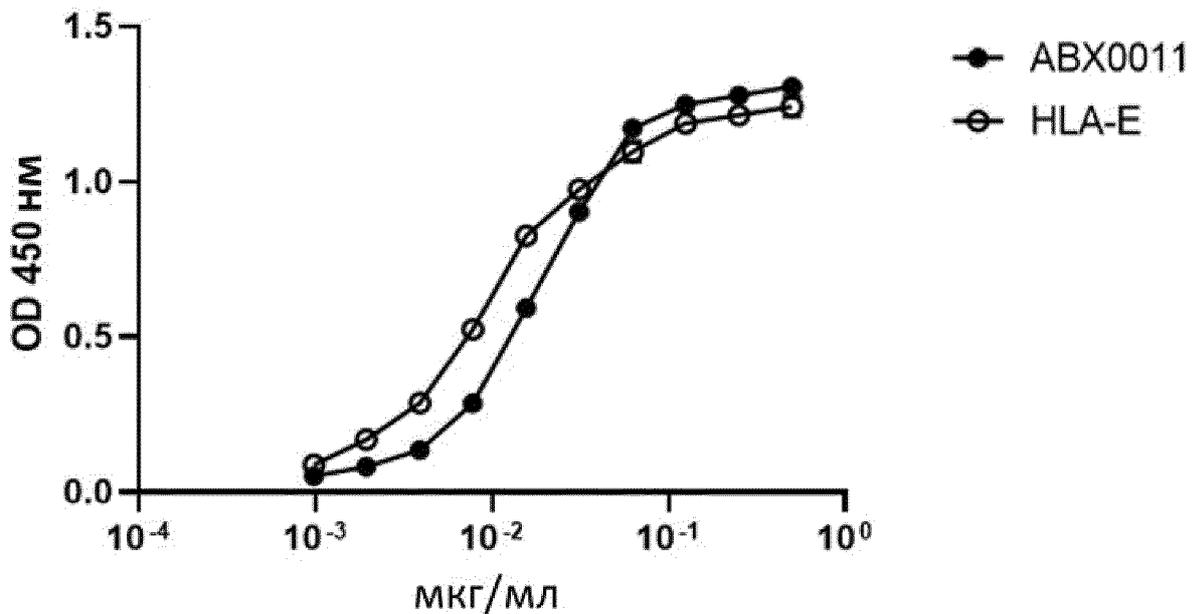
### Оценка кинетики: экспорт из Traceviewer - аффинность 1 АВХ0011 к 25Е 8,20

--- ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 217\_nM fitted    --- ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 109\_nM fitted  
 — ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 54\_nM fitted    — ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 27\_nM fitted  
 — ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 7\_nM fitted    — ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 217\_nM fitted  
 --- ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 109\_nM    --- ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 54\_nM  
 --- ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 27\_nM    --- ABX0011\_33nM-cannonical\_25E\_- 7\_nM

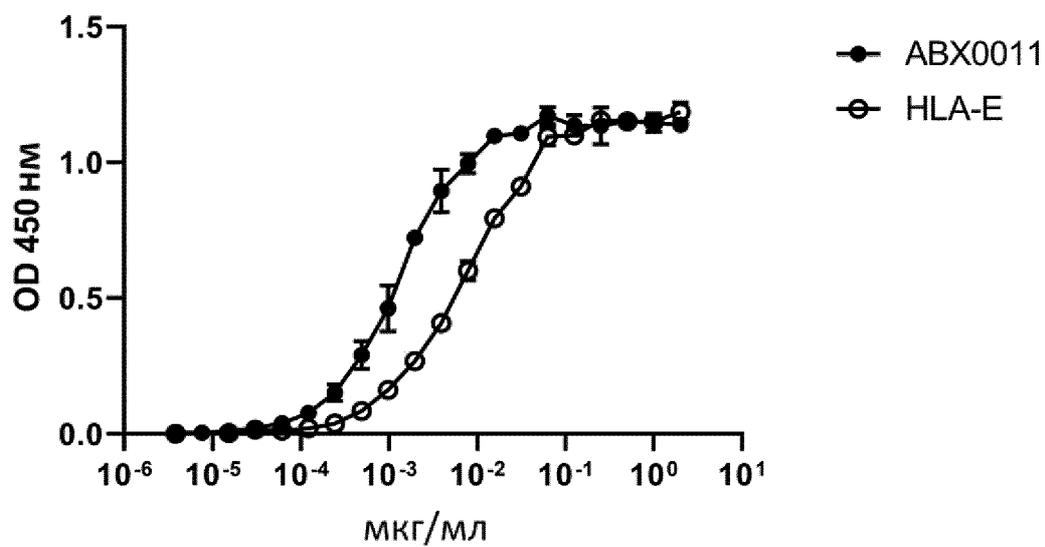


Клон	$K_D$ (M)	Ошибка	$K_{on}$ (1/M*s)	$K_{off}$ (1/s)
ABX0011	7.9 нМ	+/- 0.39 нМ	$2.7 \times 10^7$	$2.16 \times 10^{-1}$

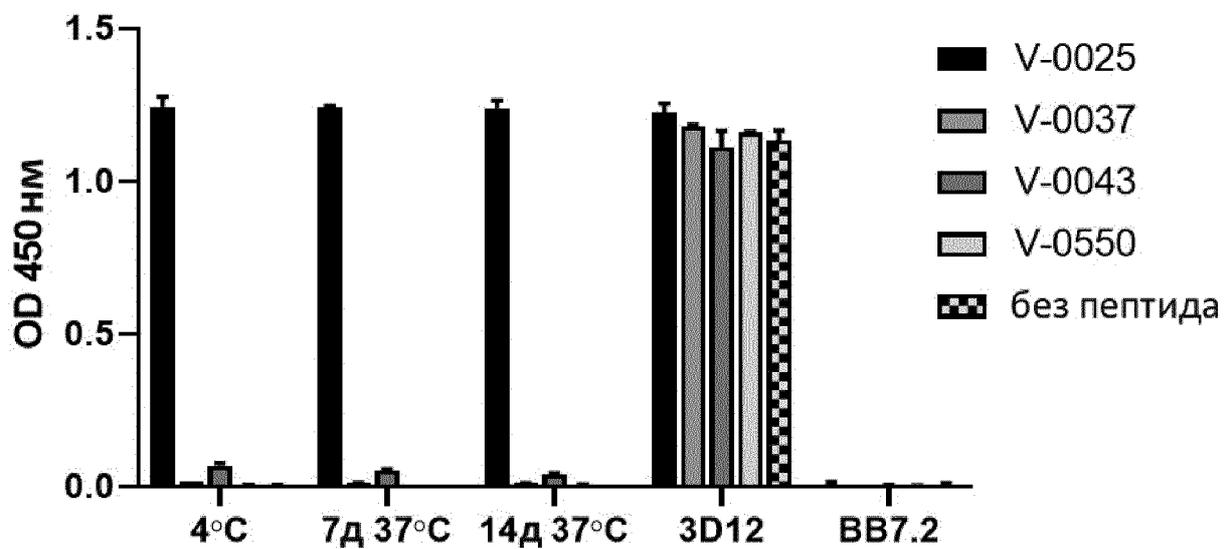
Фиг. 9С



Фиг. 9D

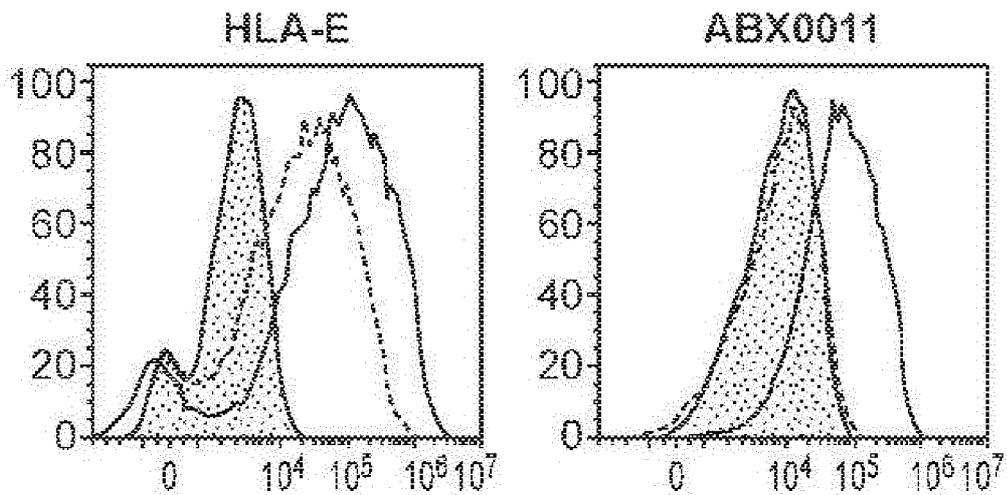


Фиг. 9Е



Фиг. 9F

K562.E

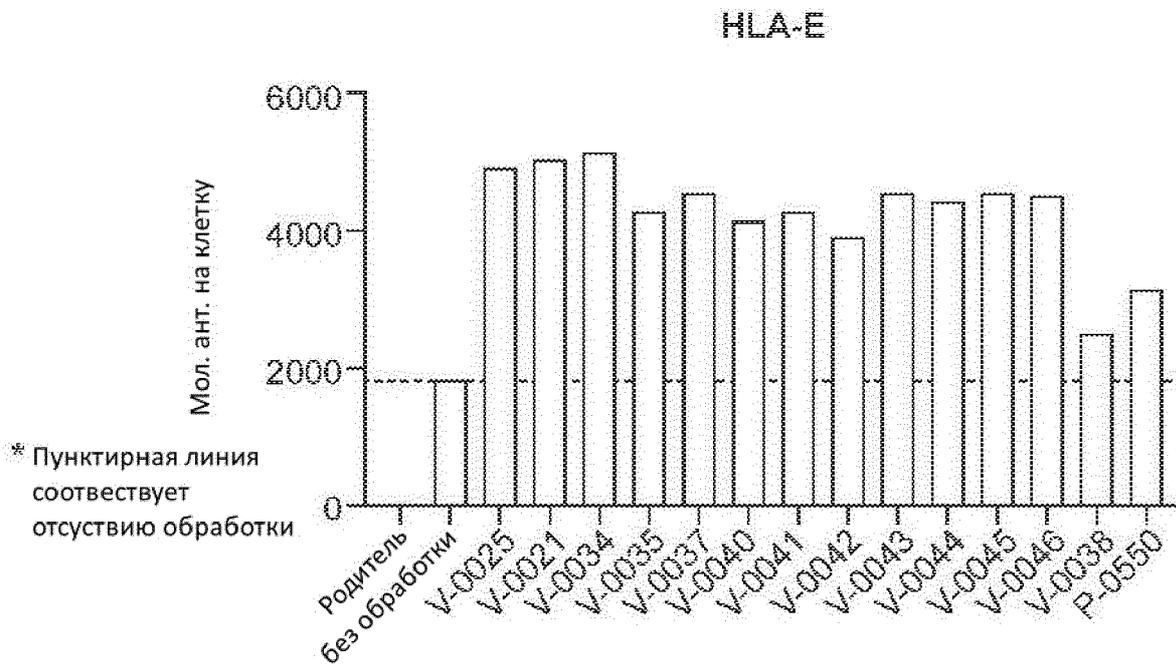


Светло-серый фон = изотип

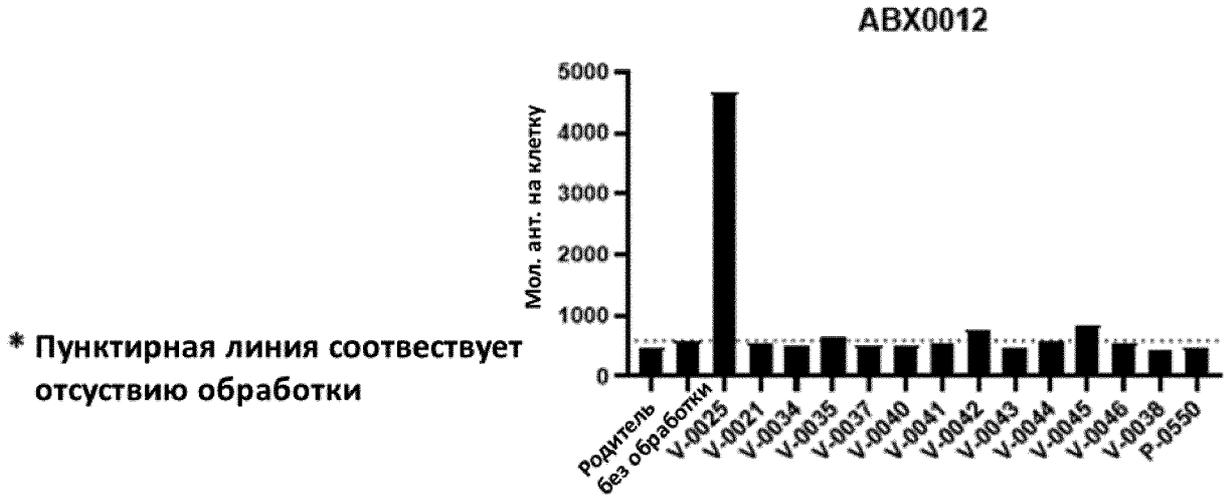
Сплошная черная линия = +пептид

Пунктирная черная линия = без обработки

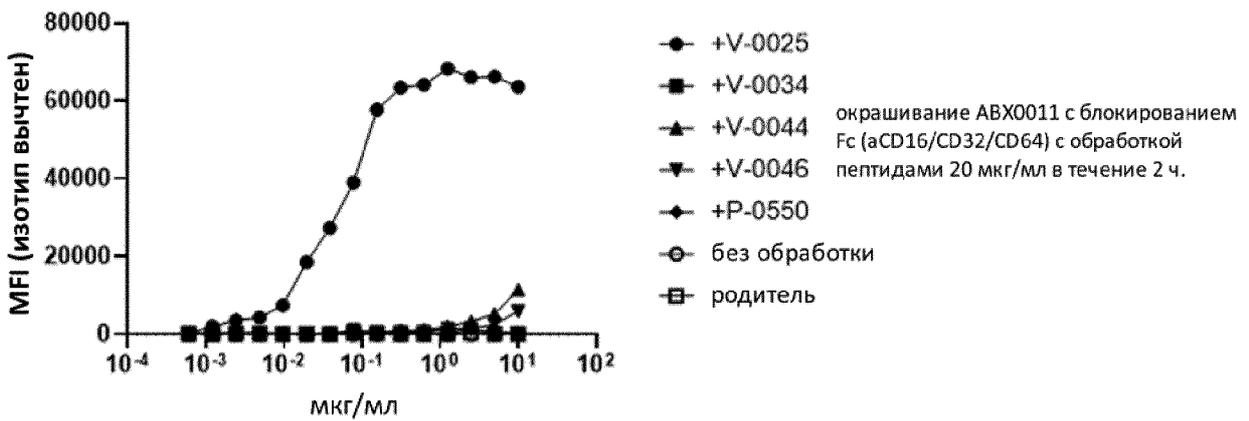
Фиг. 9G



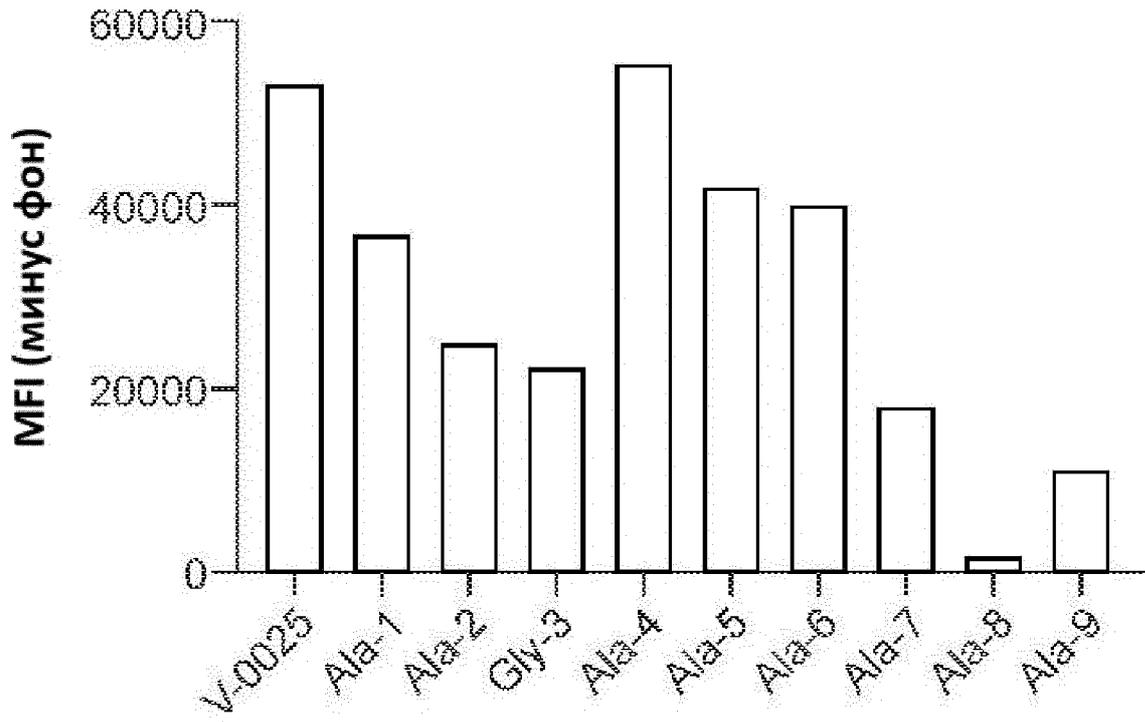
Фиг. 9H



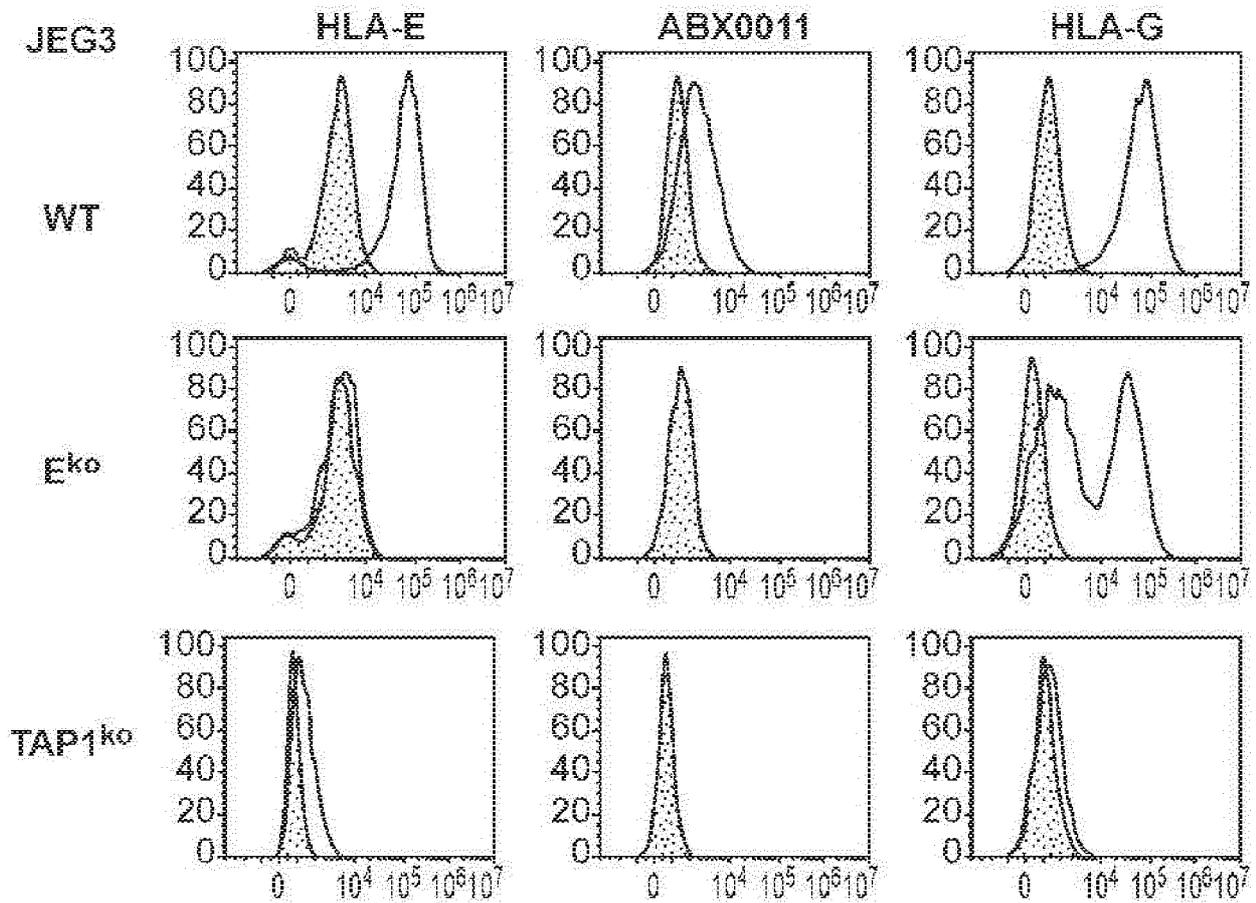
Фиг.9I



Фиг. 9J

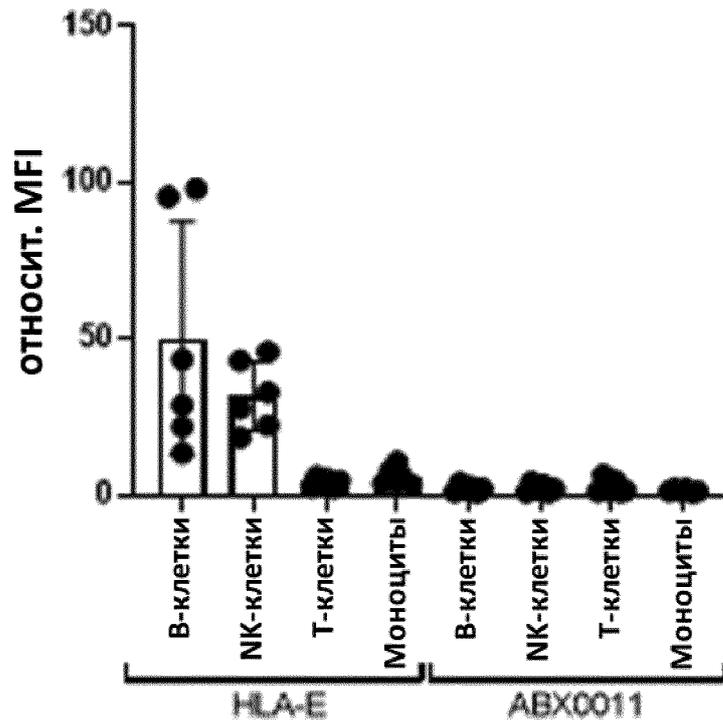


Фиг. 9К



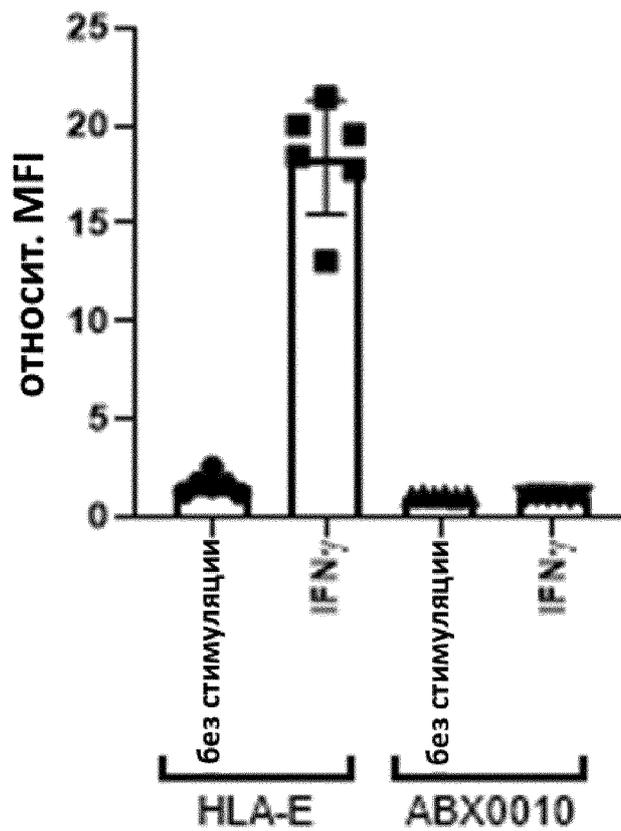
Фиг.10А

huPBMC

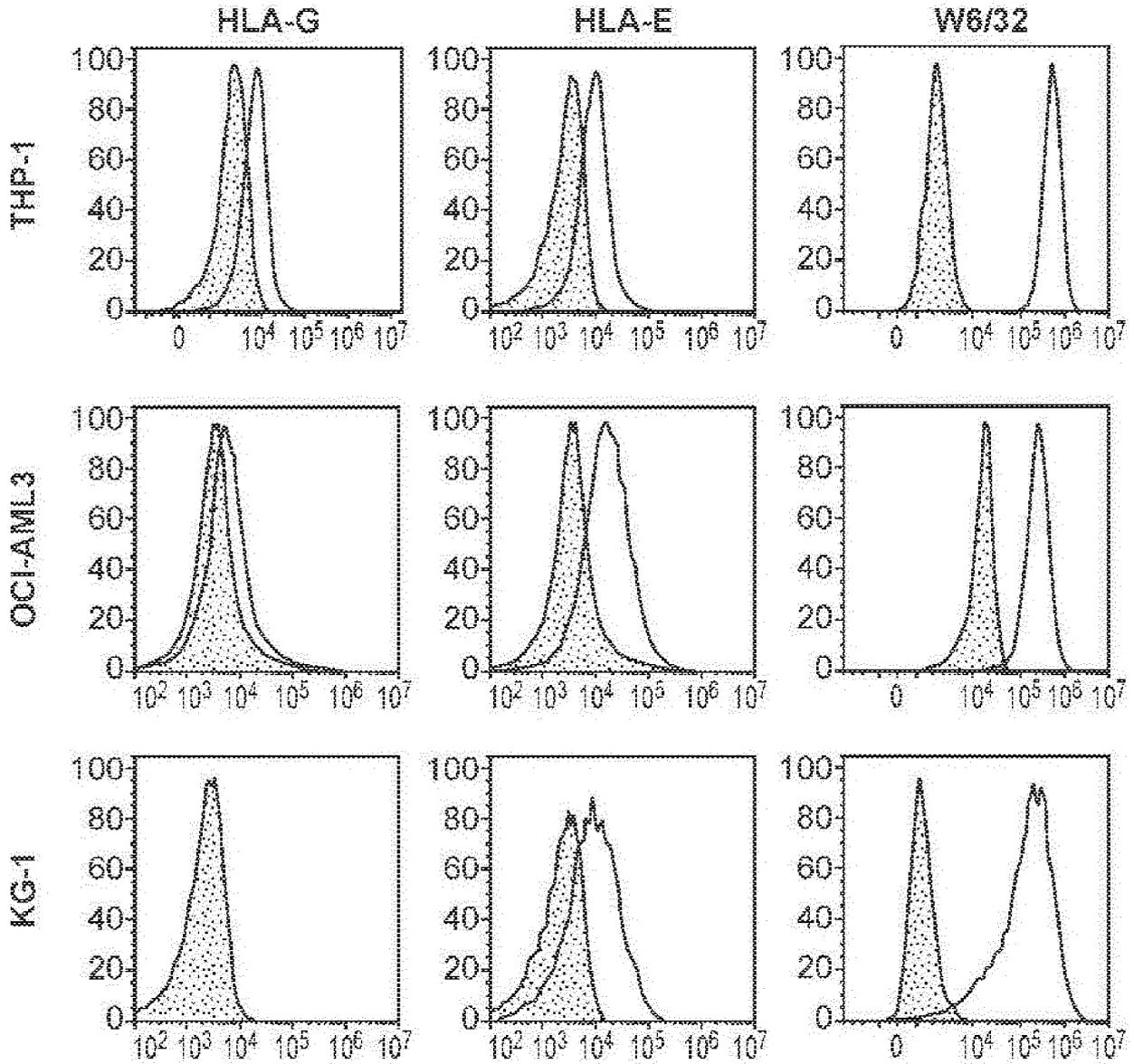


Фиг. 10В

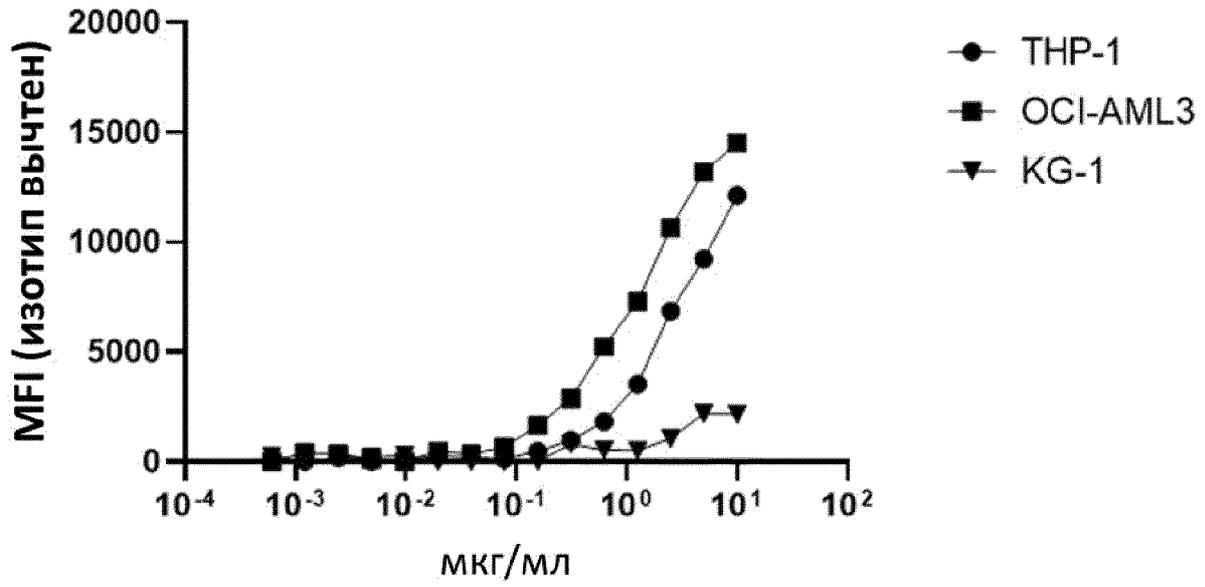
huVEC



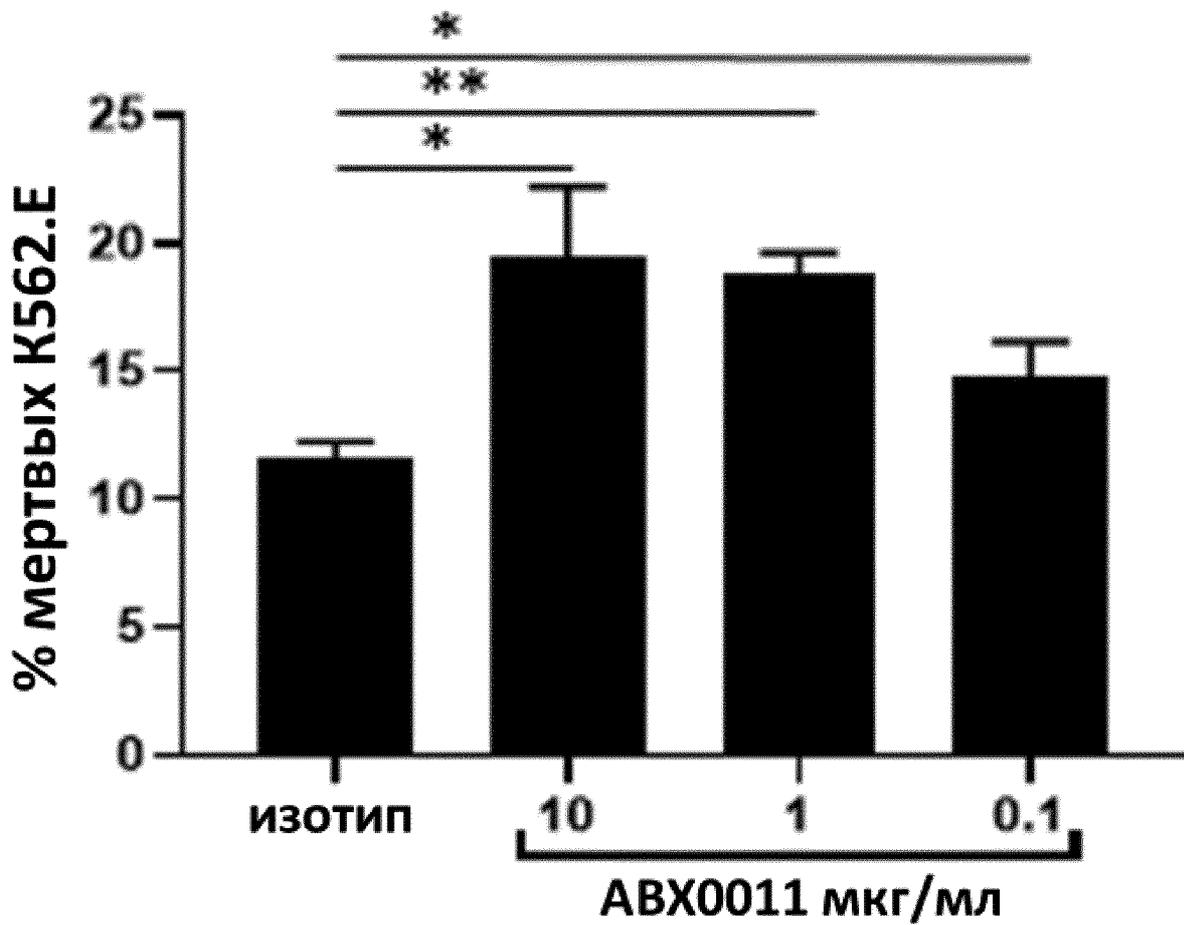
Фиг. 10С



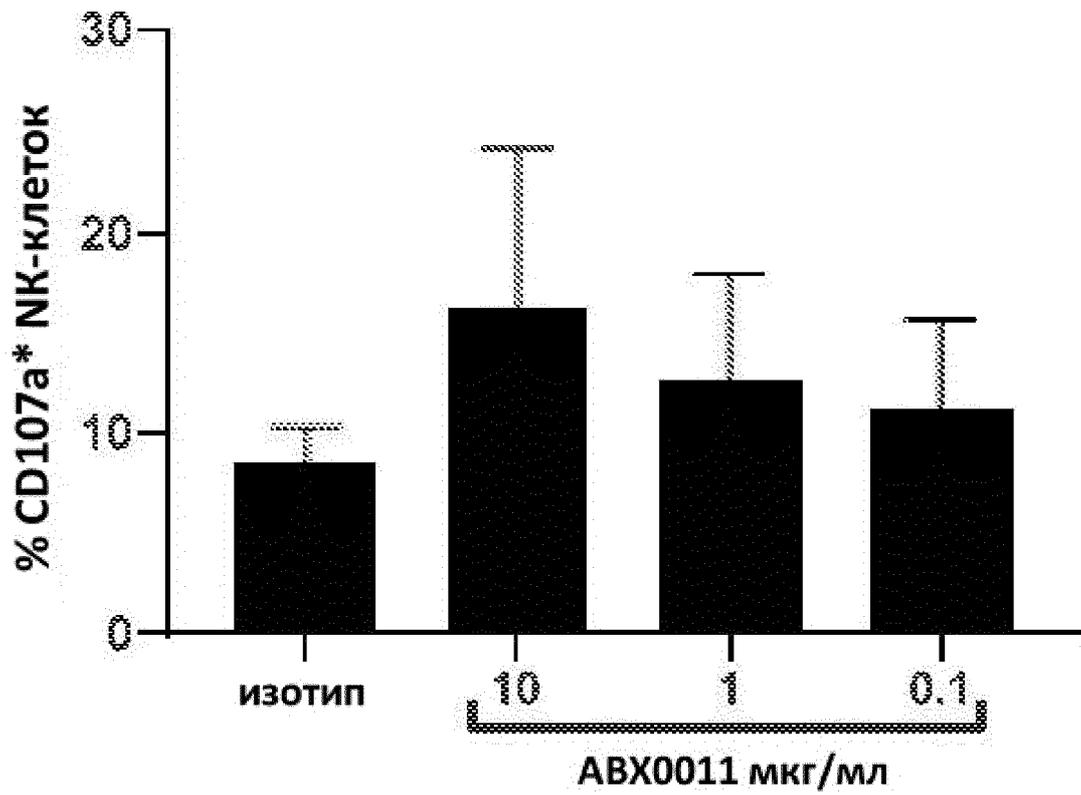
Фиг. 11А



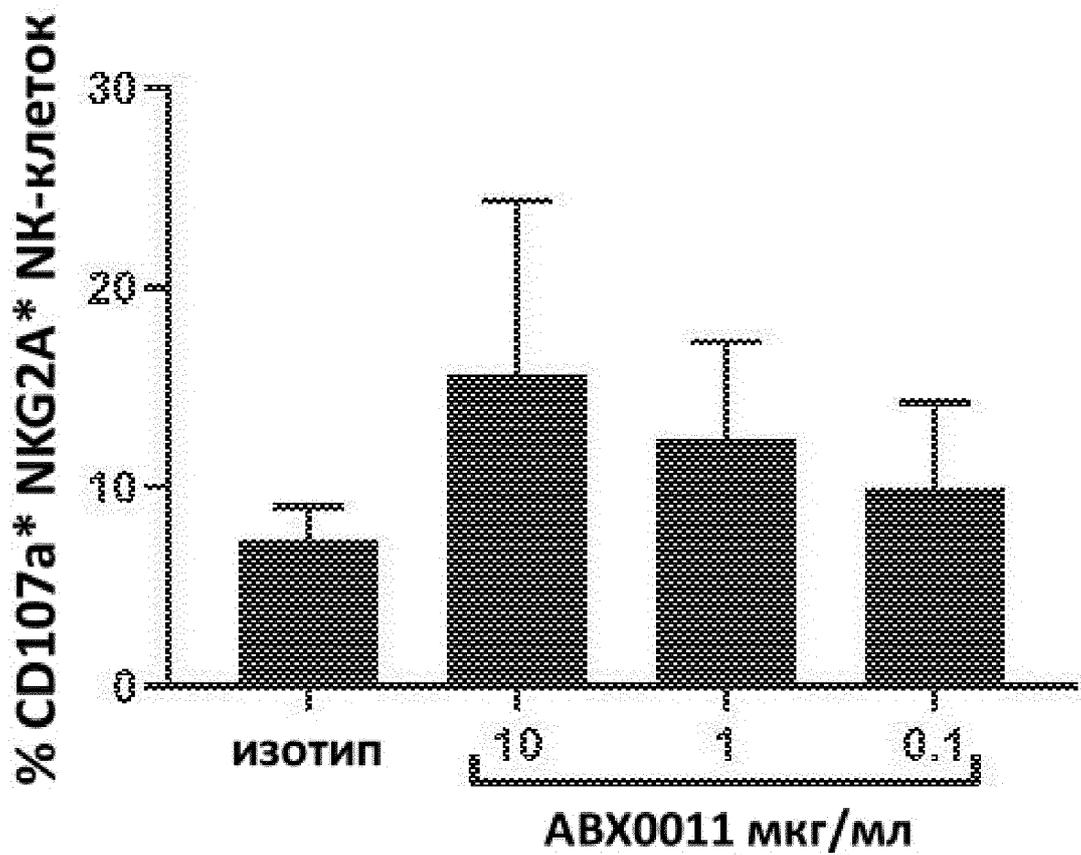
Фиг. 11В



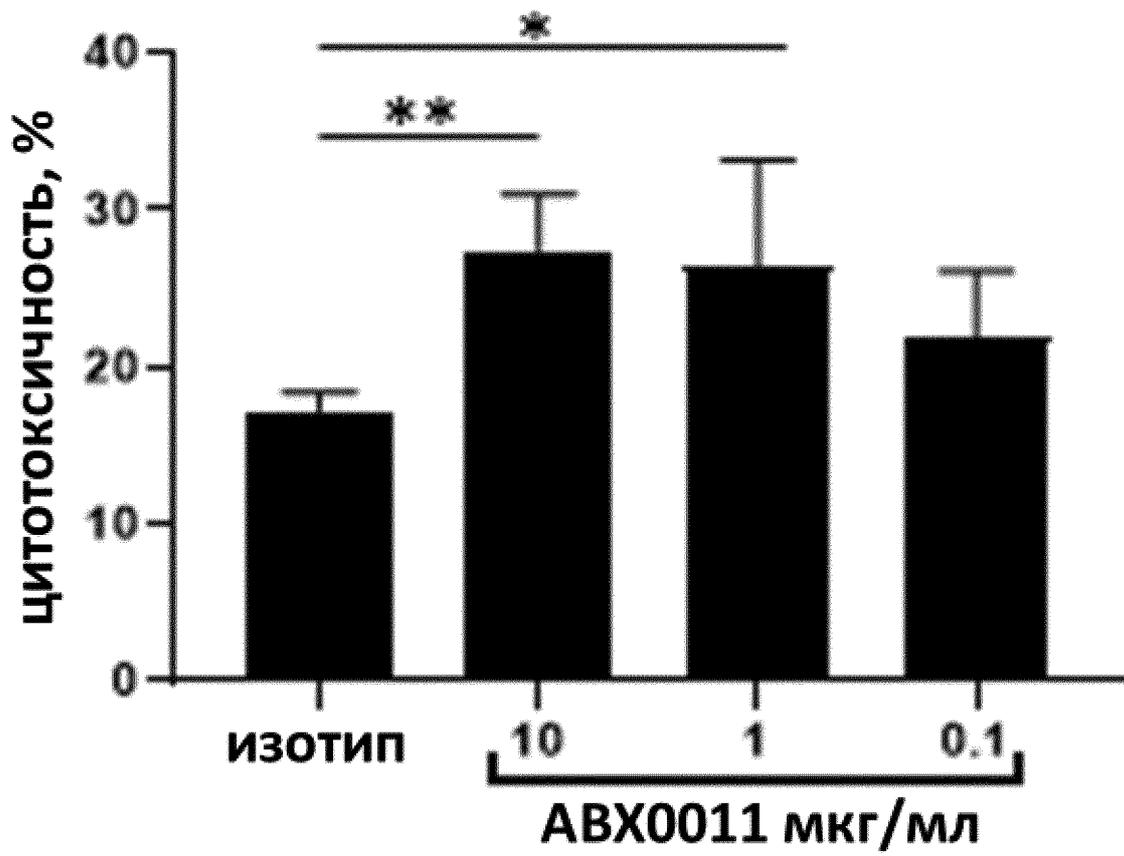
Фиг. 12А



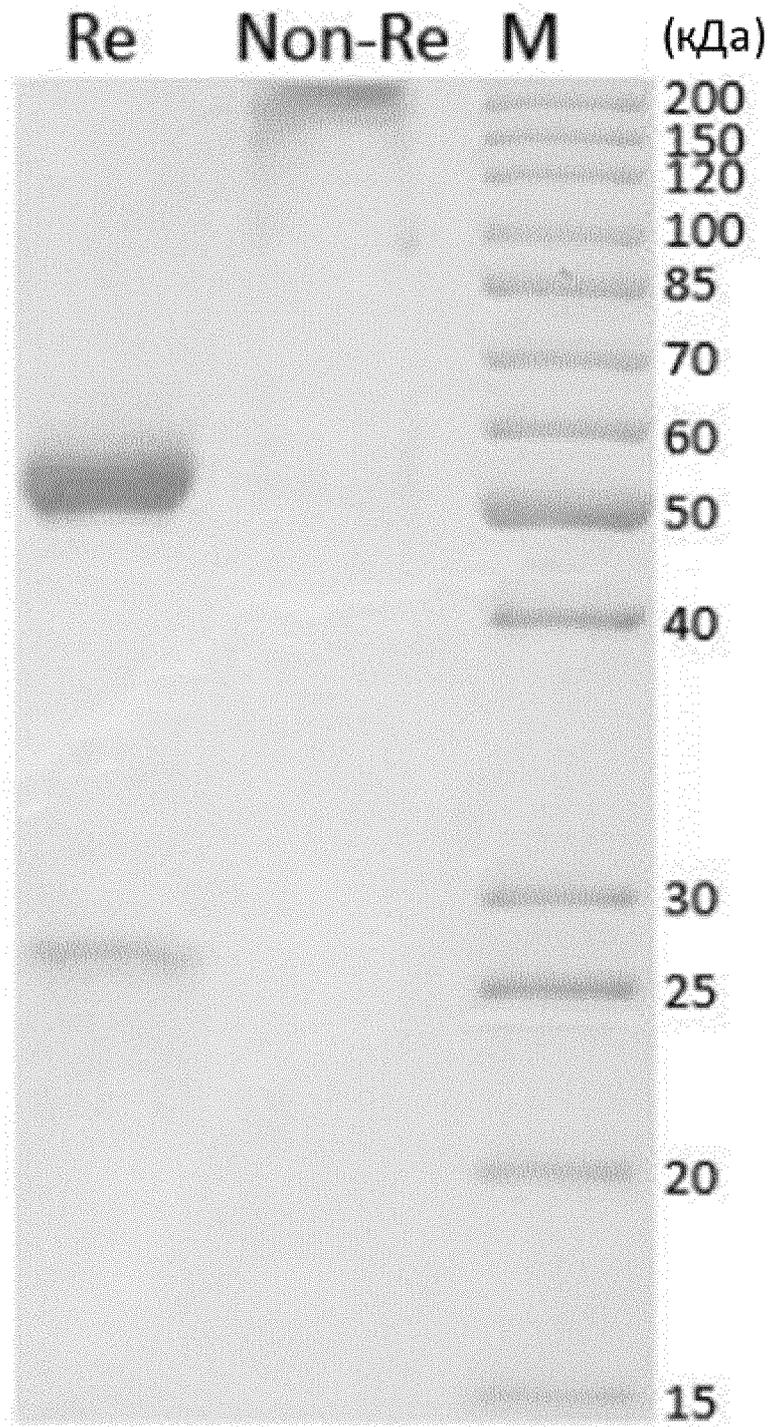
Фиг. 12В



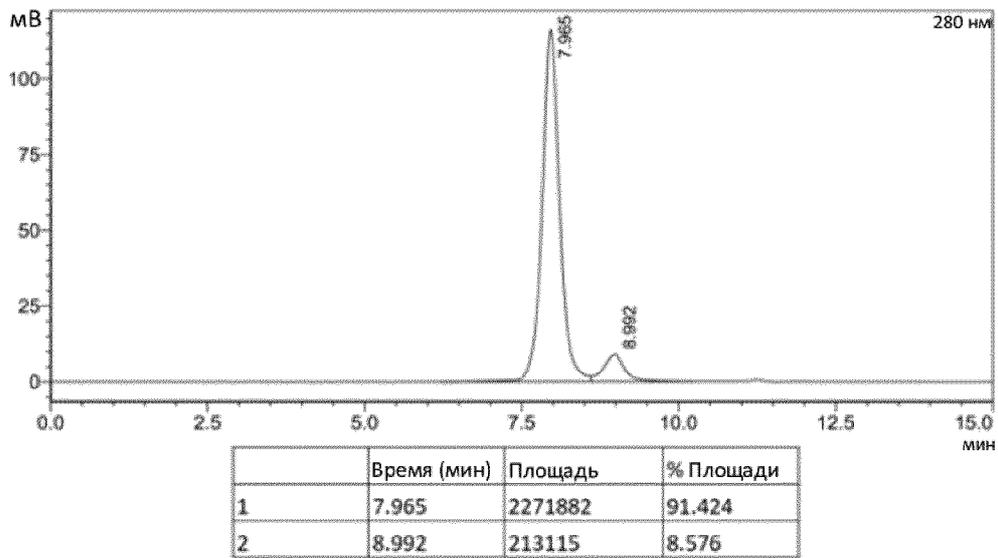
Фиг. 12С



Фиг. 12D

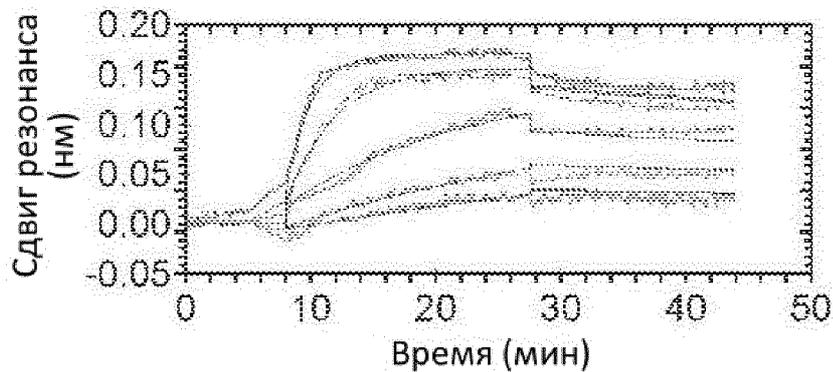
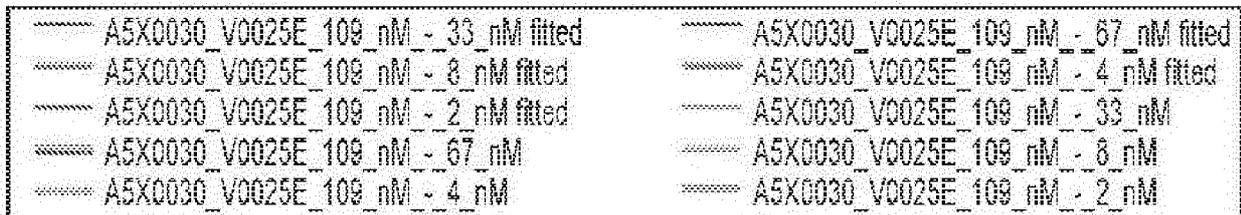


Фиг. 13А



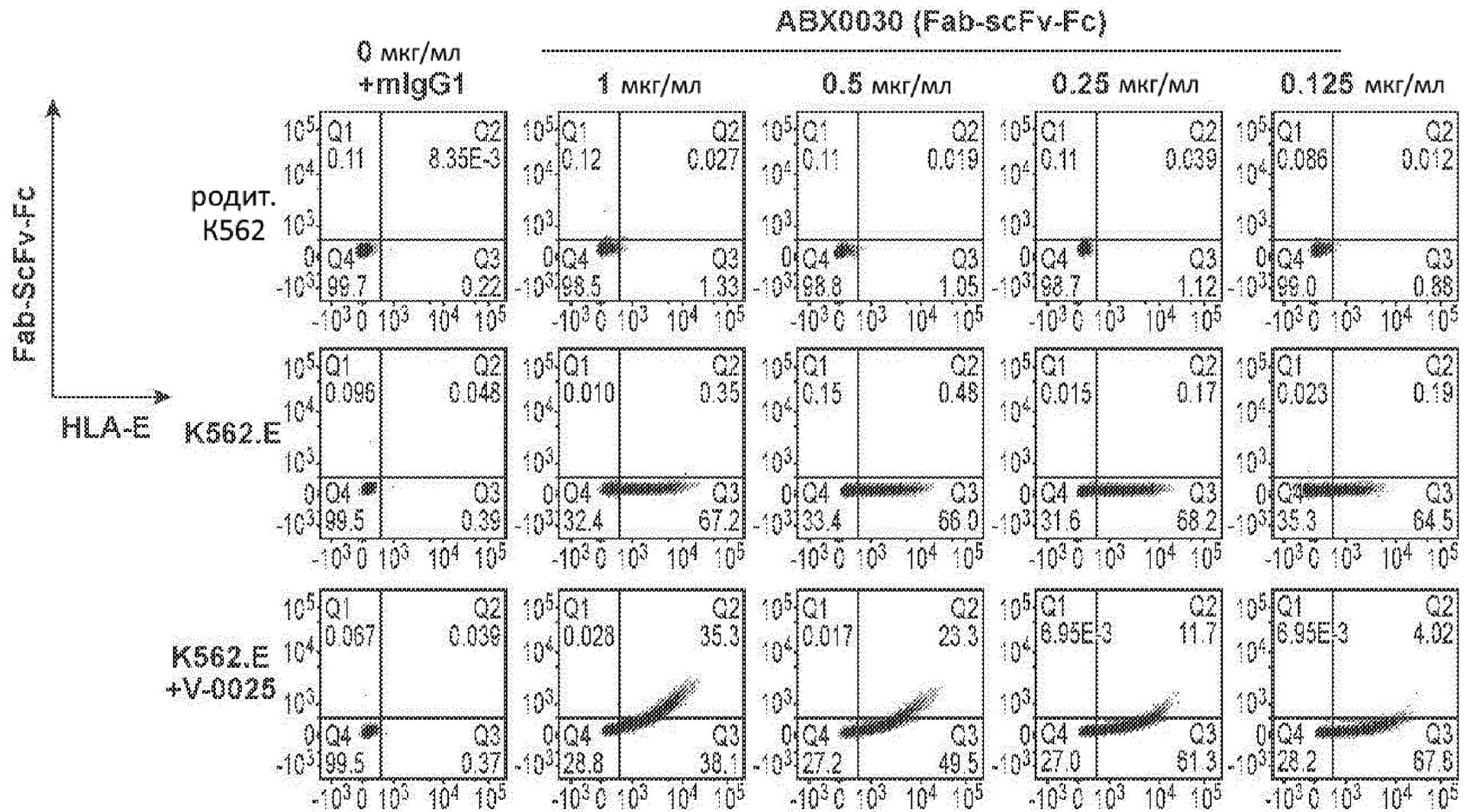
Фиг. 13В

Оценка кинетики: экспорт из Traceviewer -  
бивалентная аффинность АВХ0030 9,25

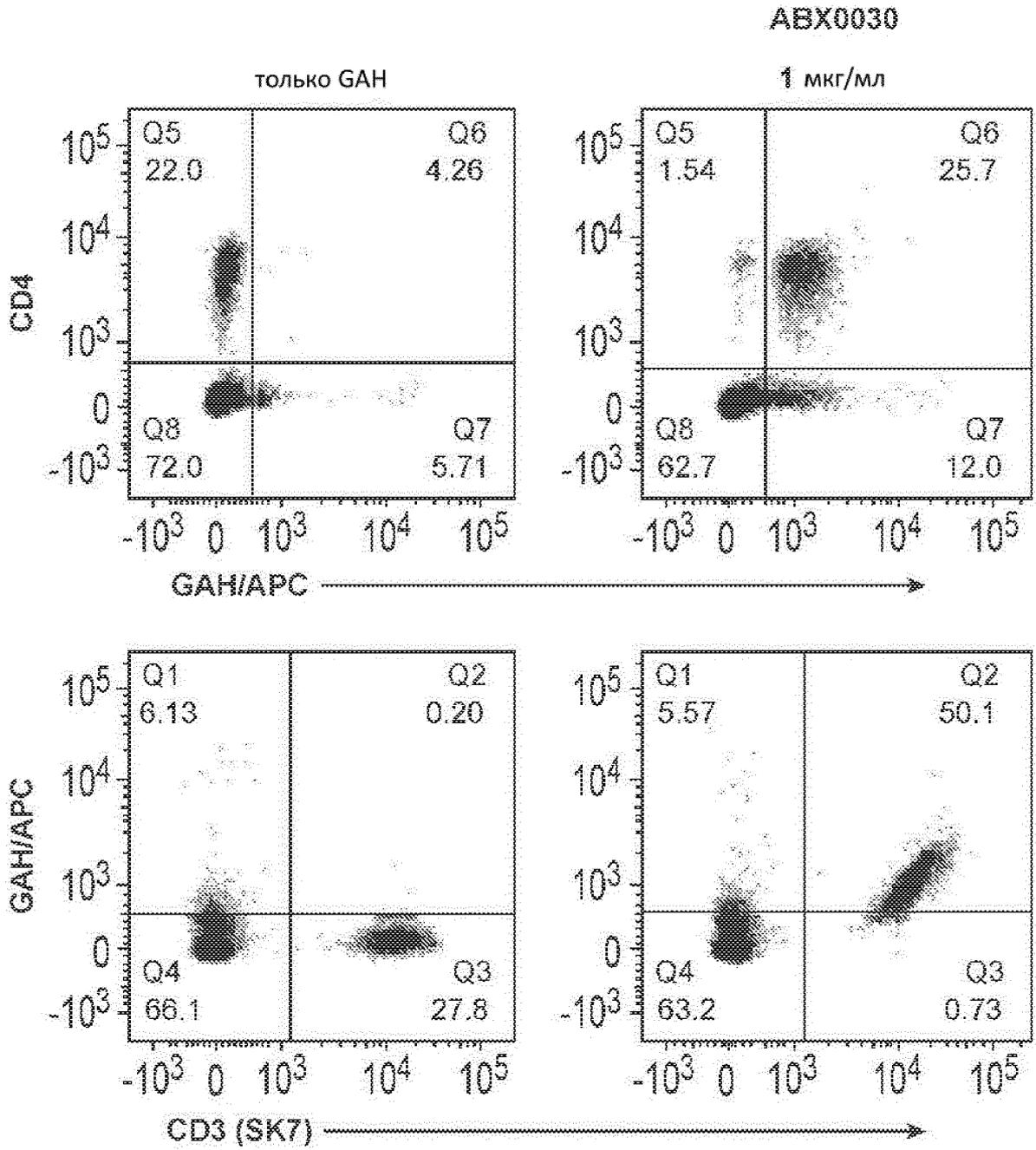


KD (M)	Ka (1/(M*s))	Kd (1/s)
8.97e-10 ( $\pm 2.42e-11$ )	1.26e5 ( $\pm 7.12e2$ )	1.13e-4 ( $\pm 2.41e-6$ )

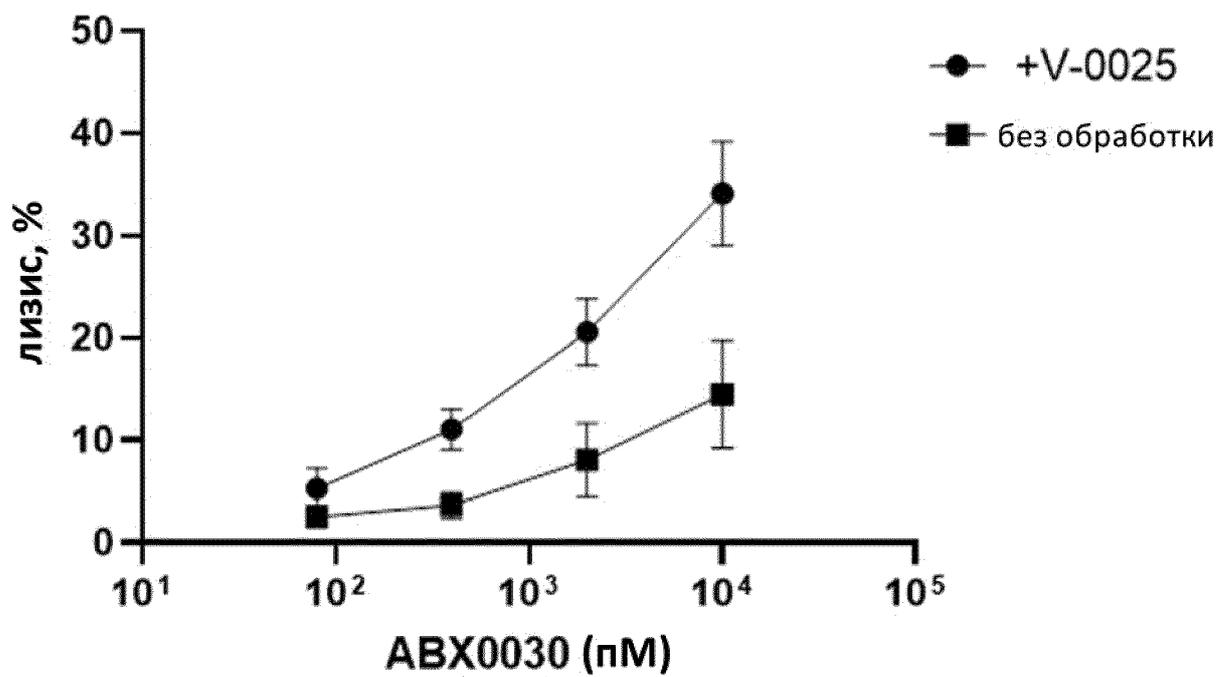
Фиг. 14



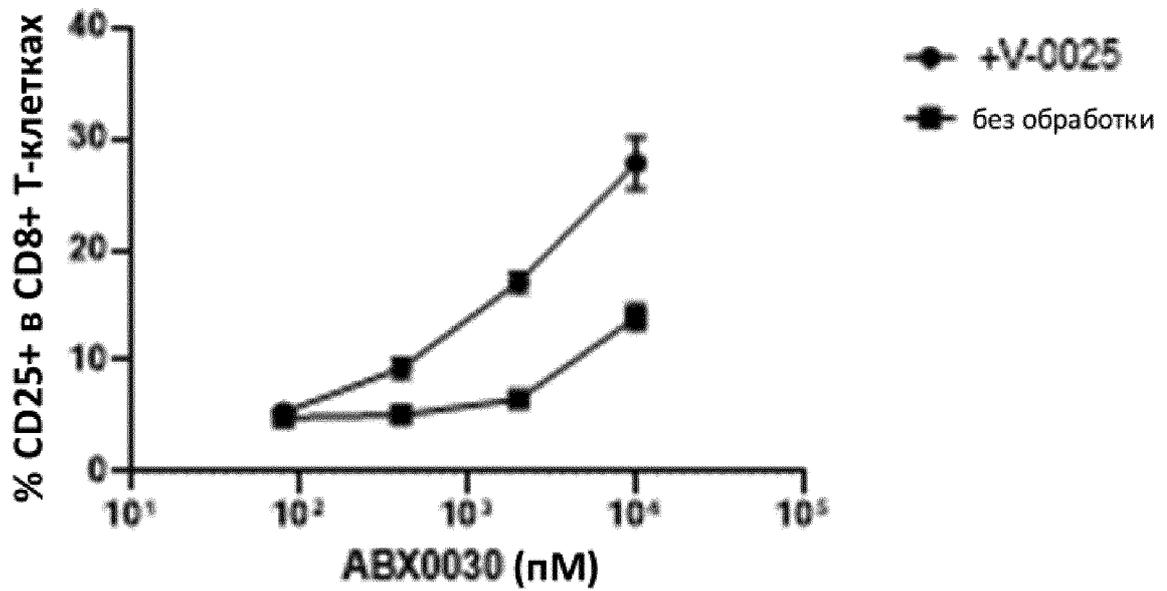
Фиг. 15



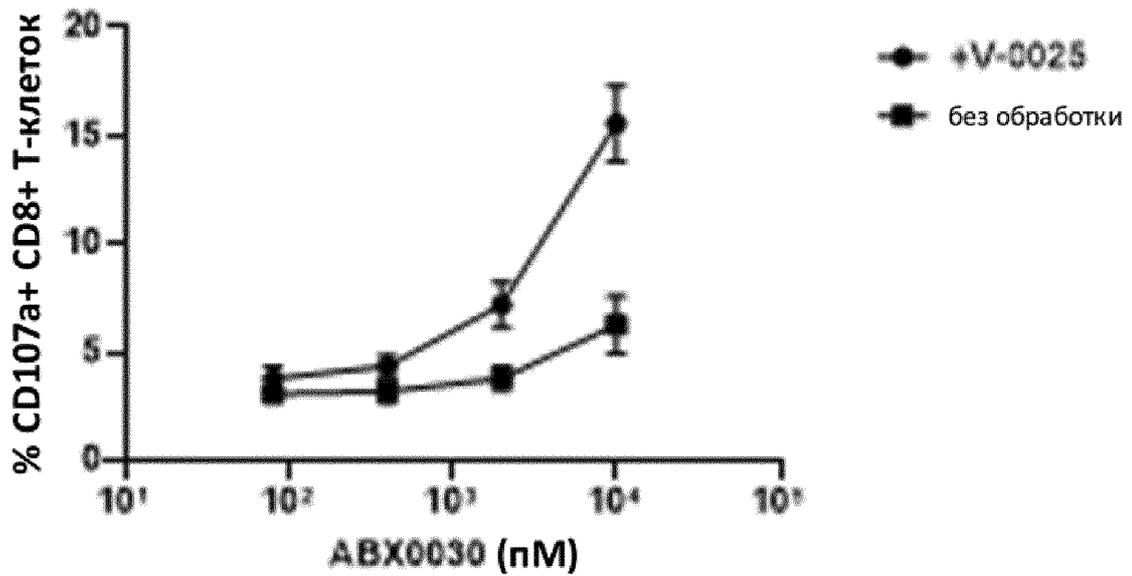
Фиг. 16



Фиг. 17А

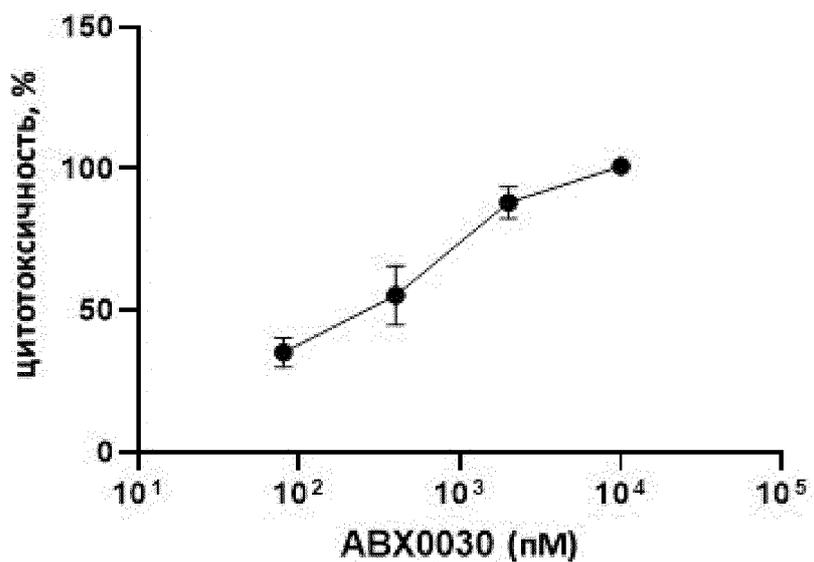
**% CD25+ в CD8+ Т-клетках**

Фиг. 17В

**% CD107a+ в CD8+ Т-клетках**

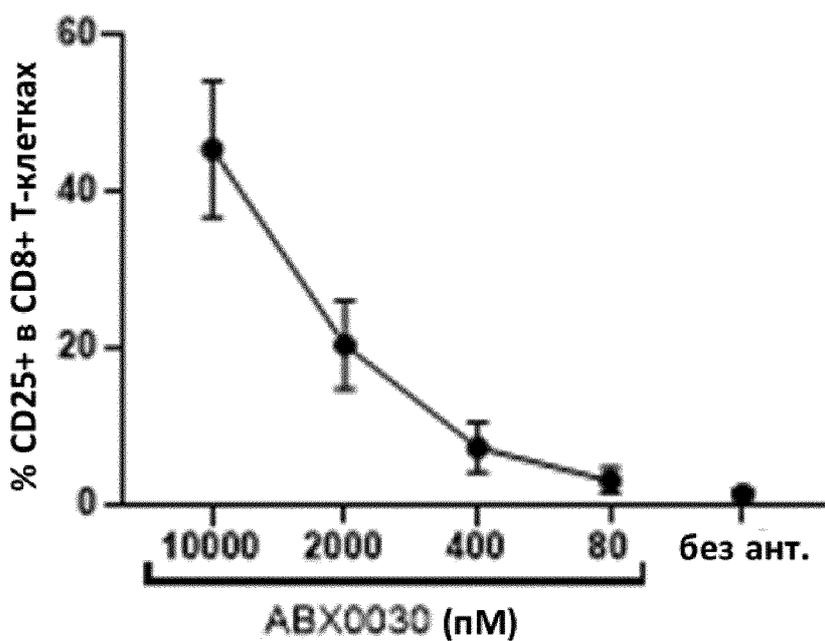
Фиг. 17С

Цитотоксичность в клетках  
ТНР-1 через 48 часов

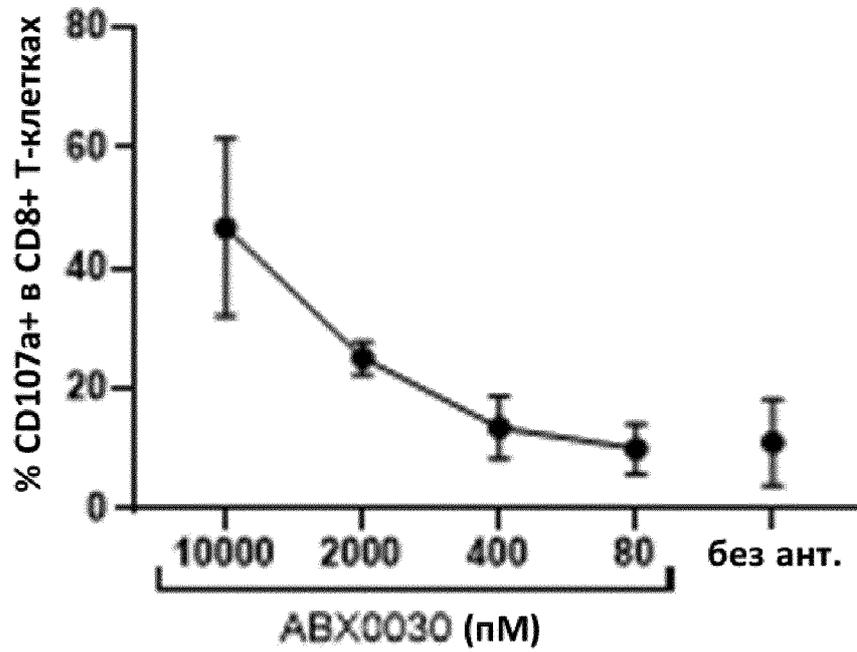


Фиг. 18А

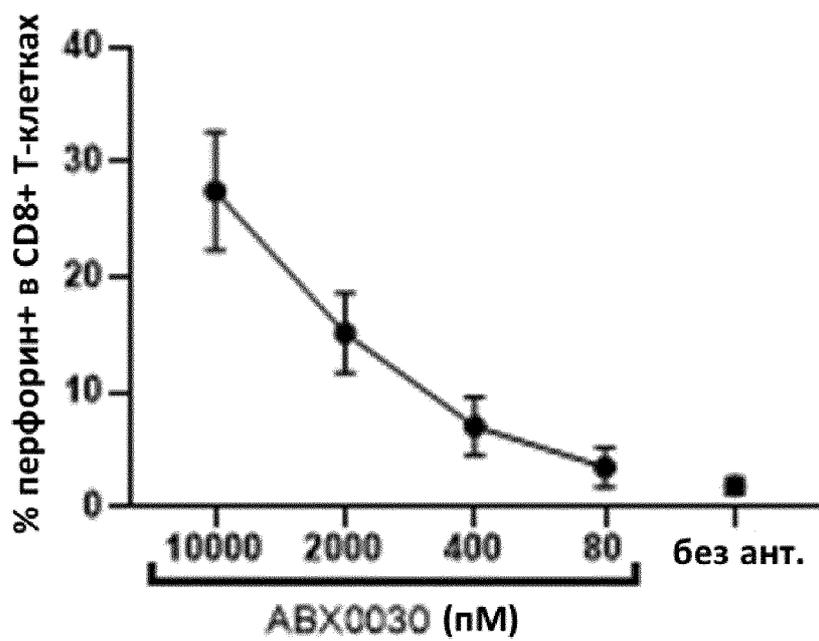
% CD25+ в CD8+ Т-клетках



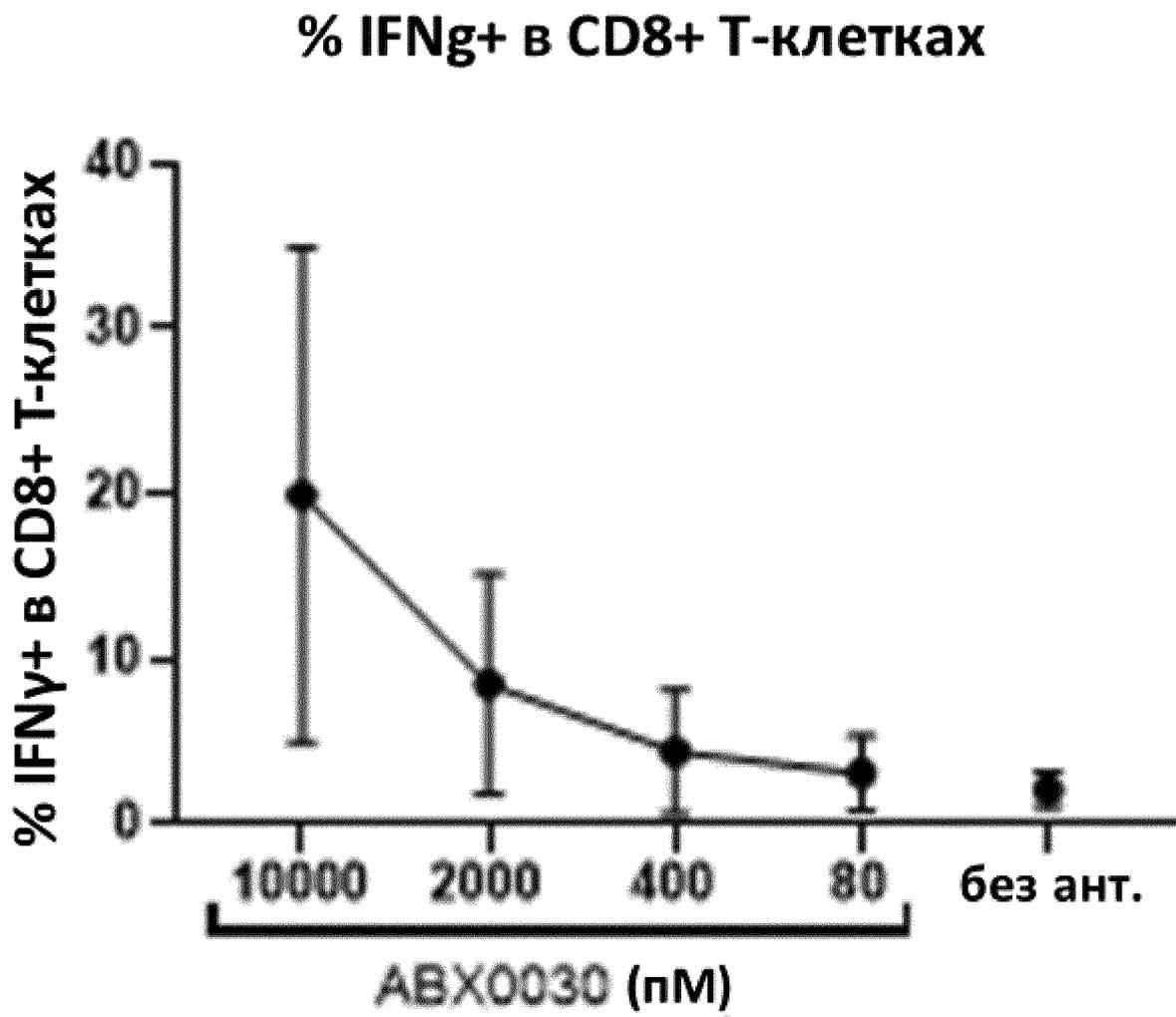
Фиг. 18В

**% CD107+ в CD8+ Т-клетках**

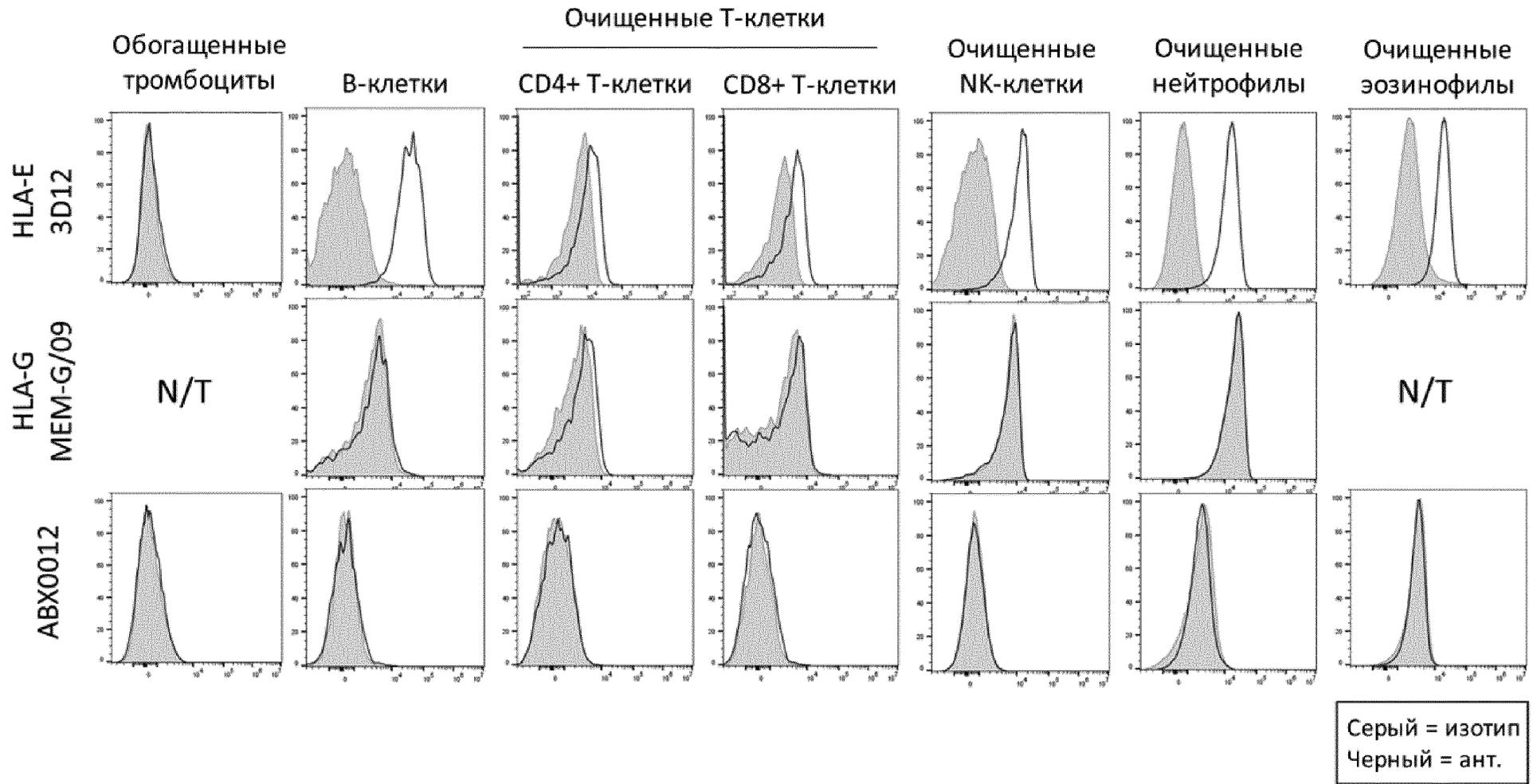
Фиг. 18С

**% перфорин+ в CD8+ Т-клетках**

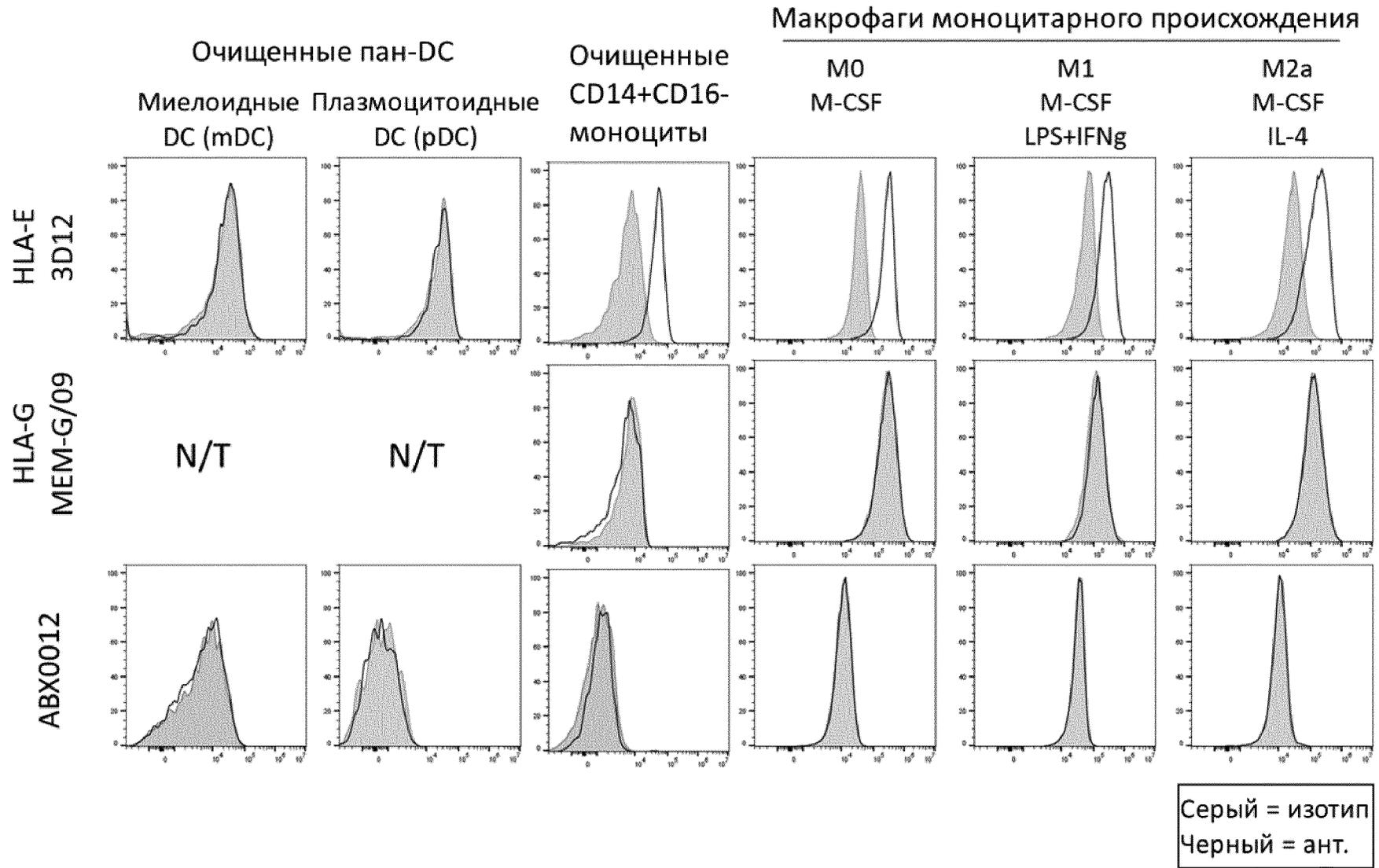
Фиг. 18D



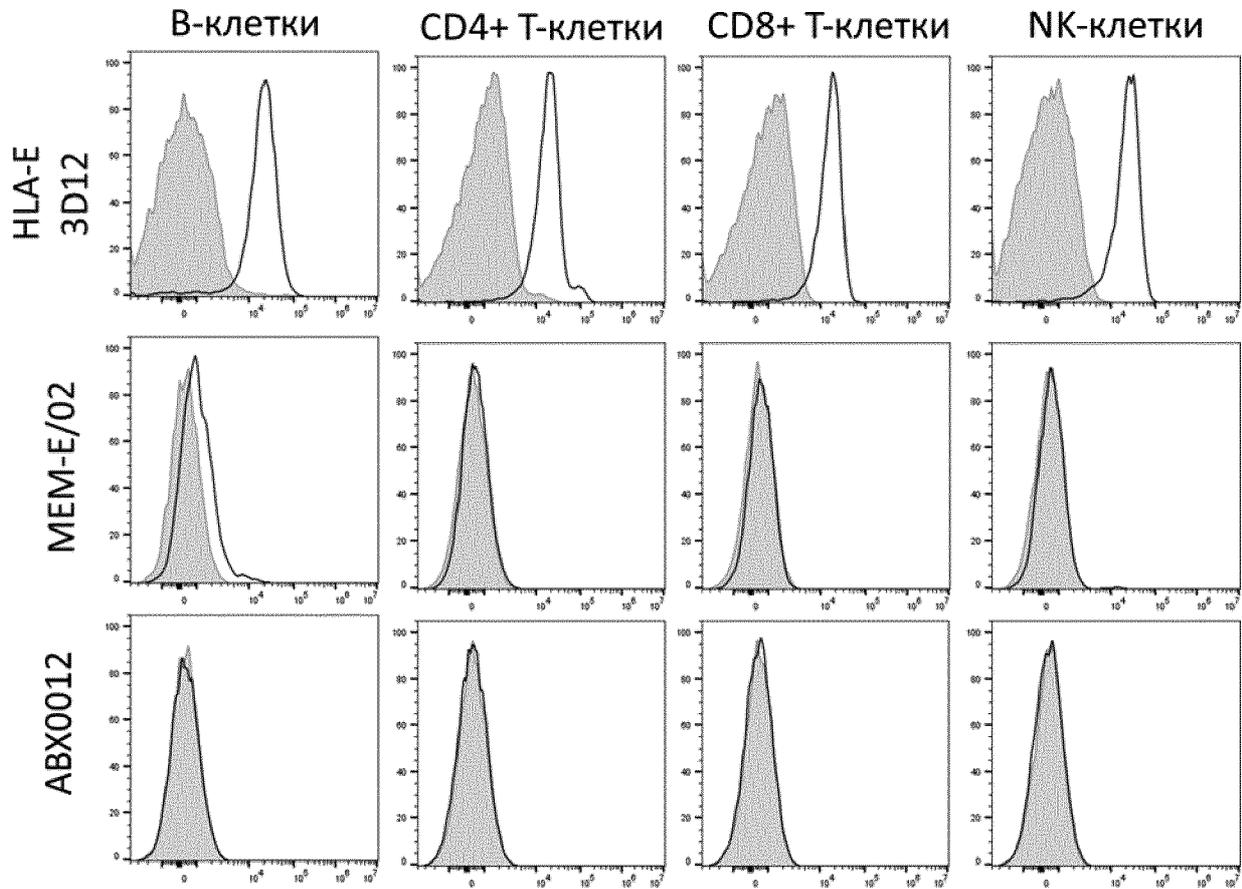
Фиг. 18Е



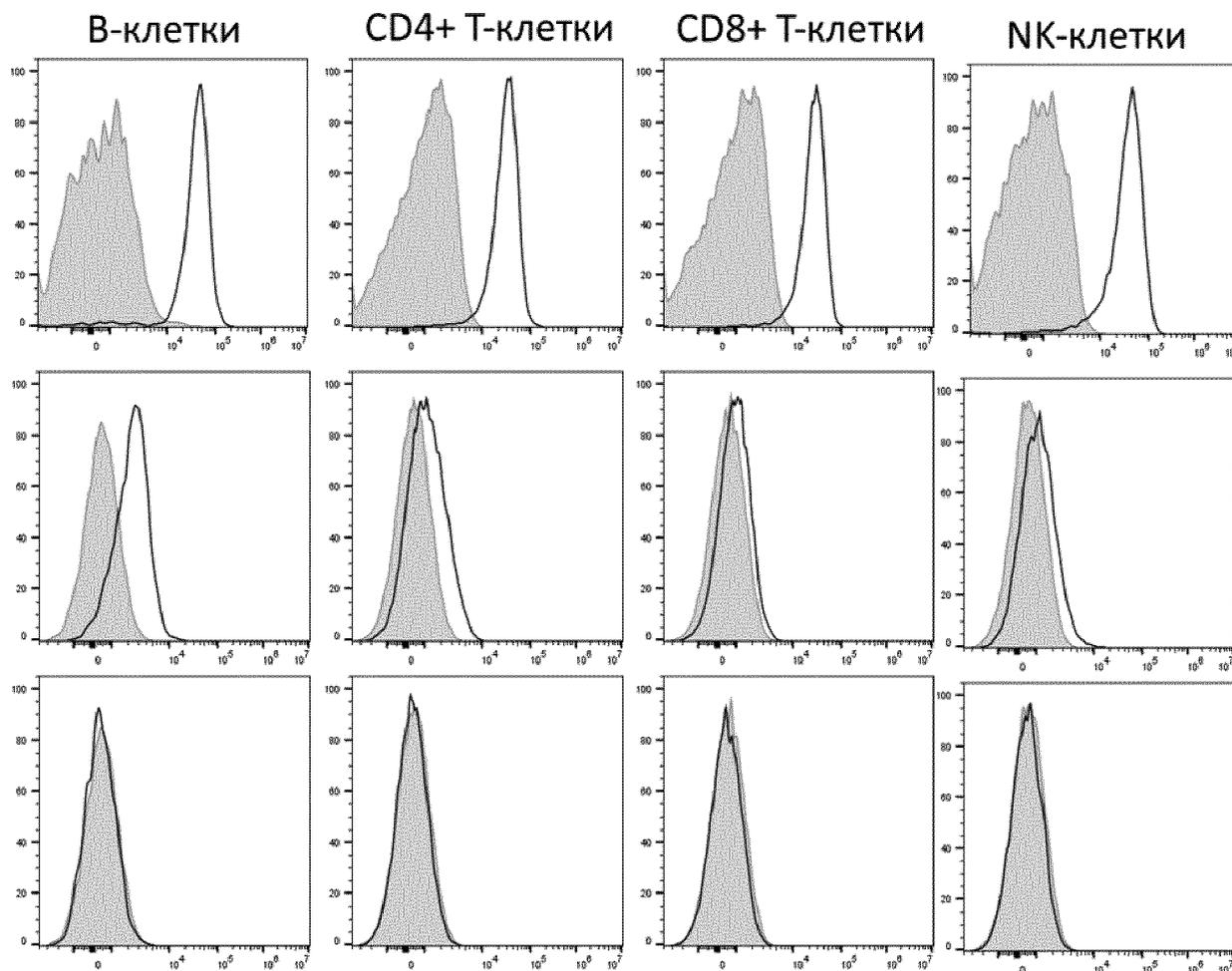
Фиг. 19А



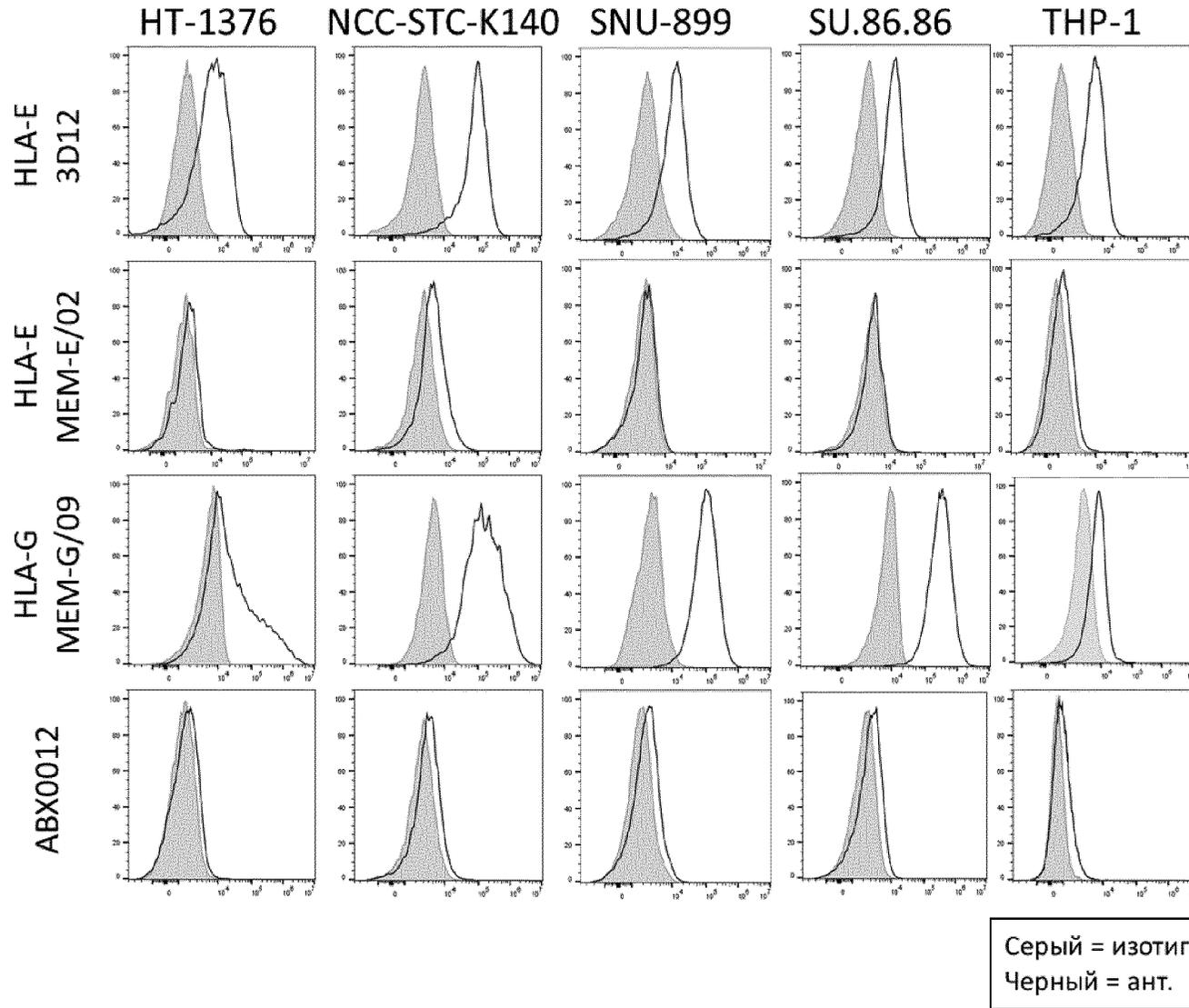
Фиг. 19В

**PBMC (нестимулированные)**

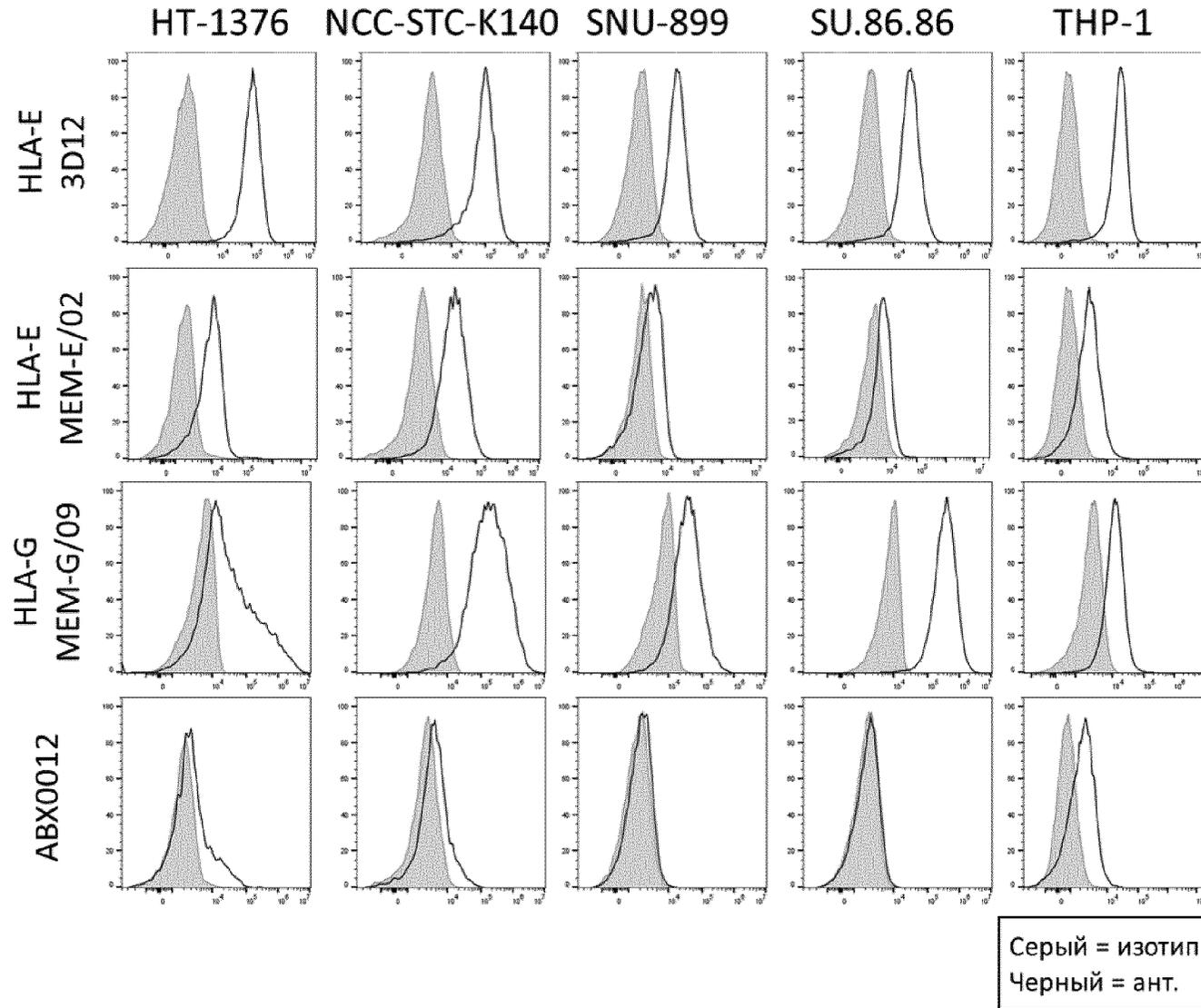
Фиг. 20А

**РВМС (стимуляция IFN $\gamma$  в течение ночи)**

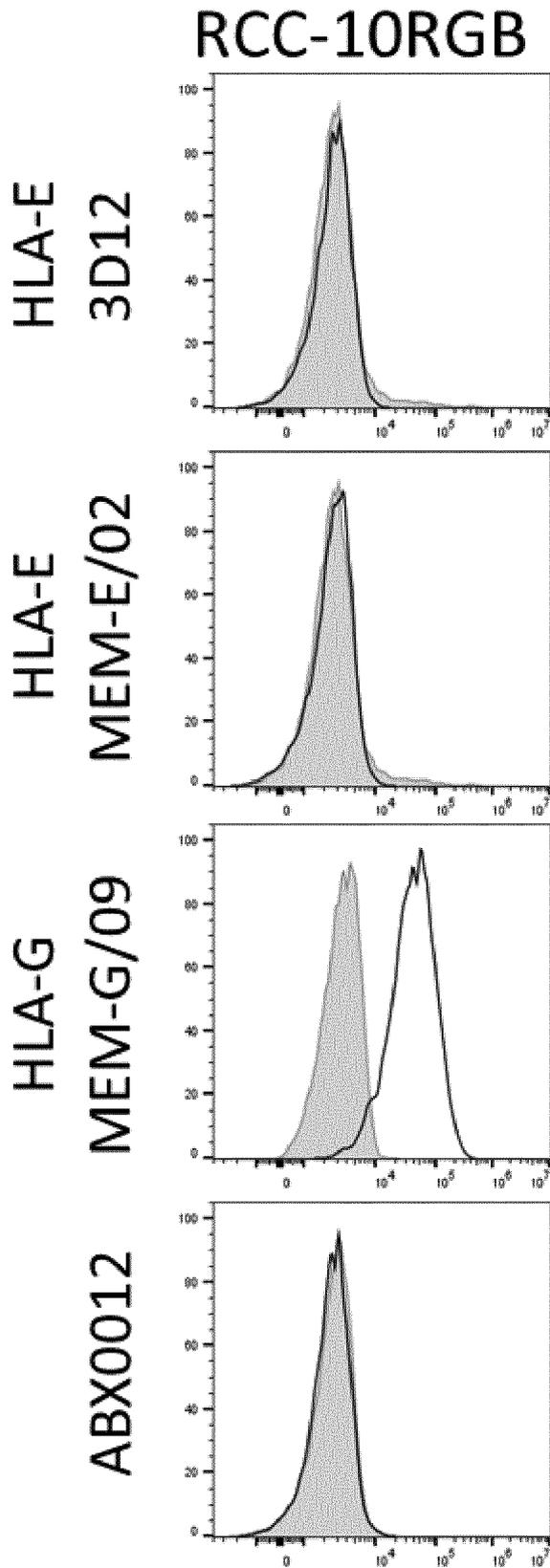
Фиг. 20В



Фиг. 21

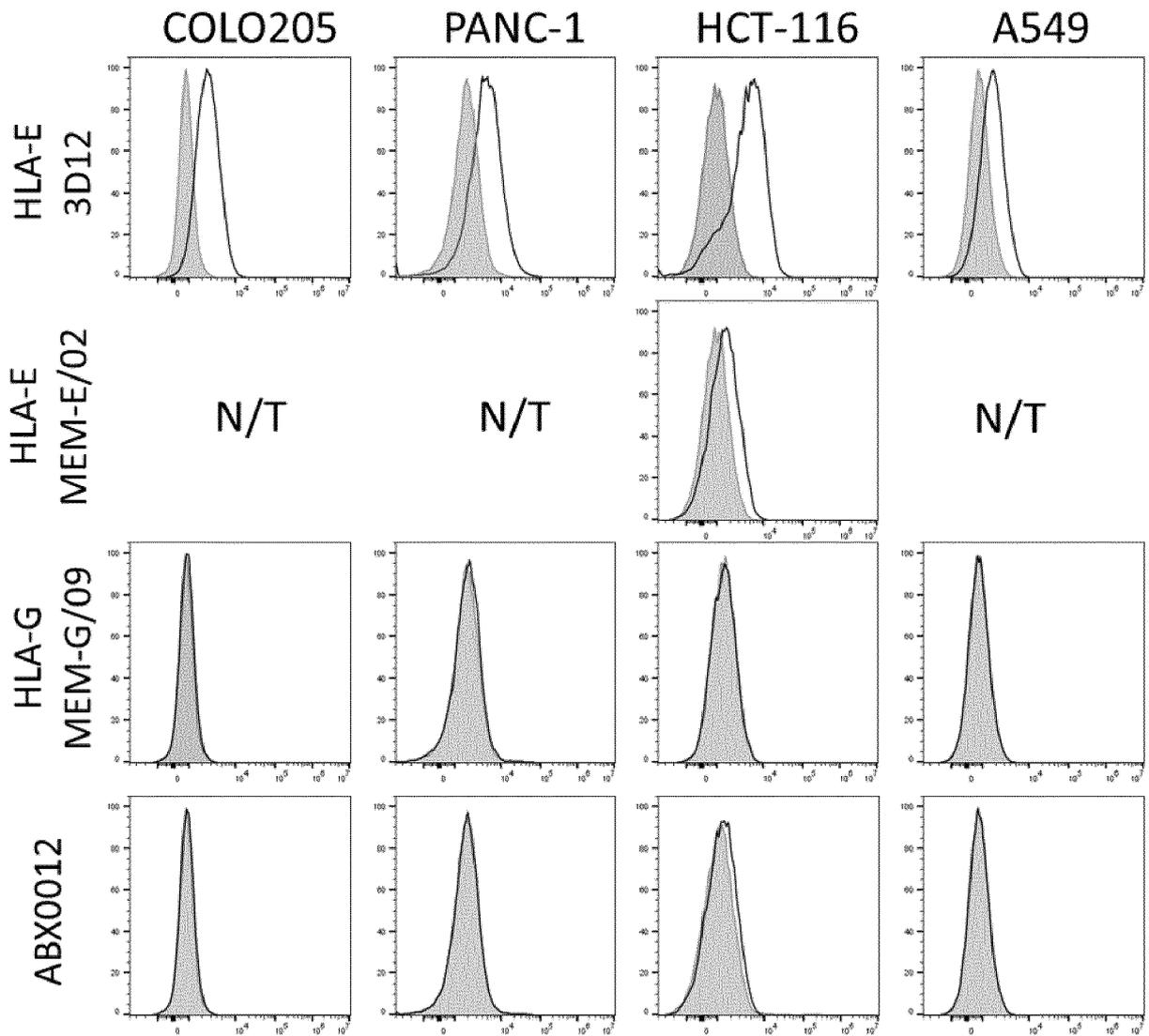


Фиг. 22

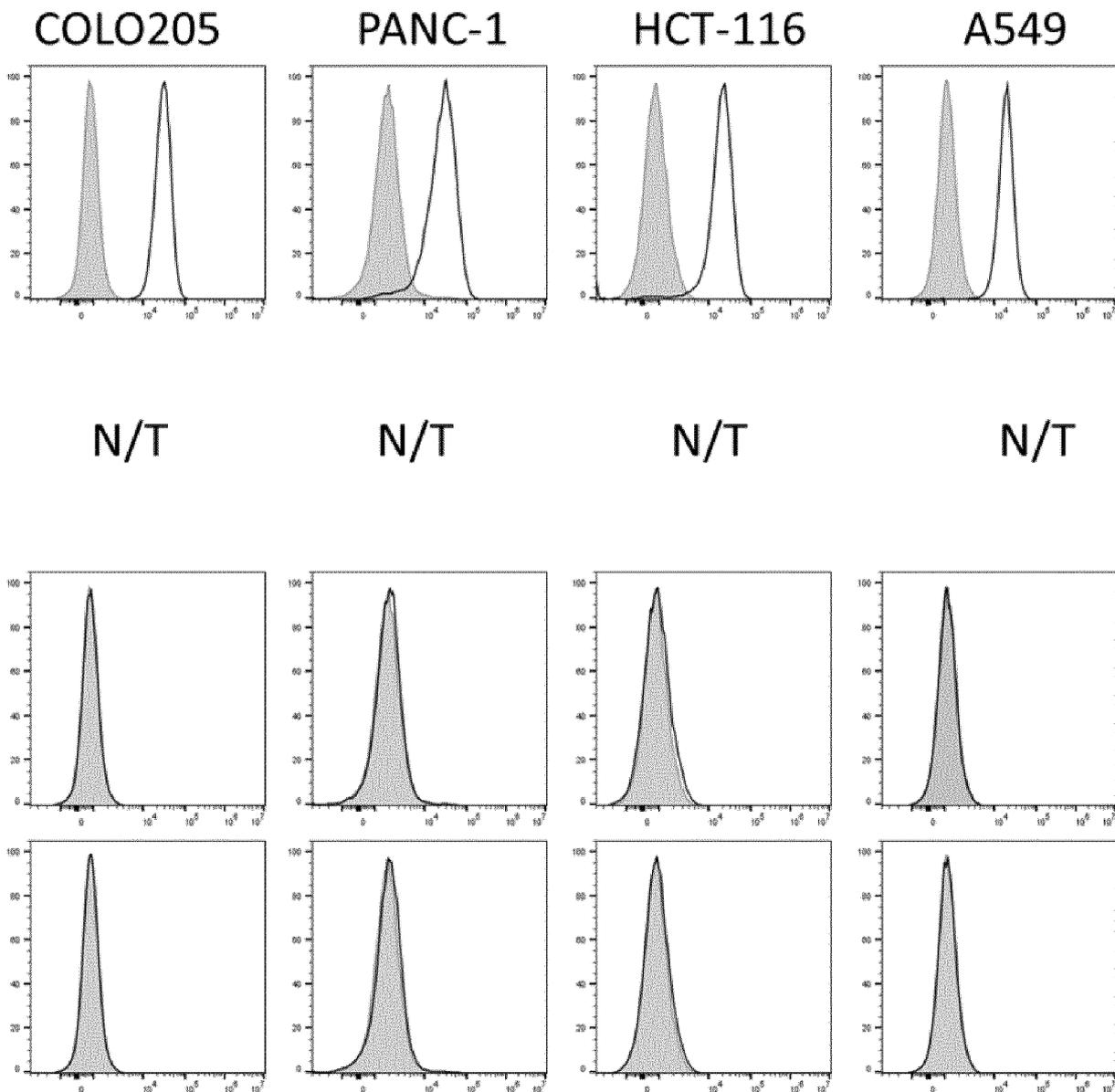


Серый = изотип  
Черный = ант.

Фиг. 23

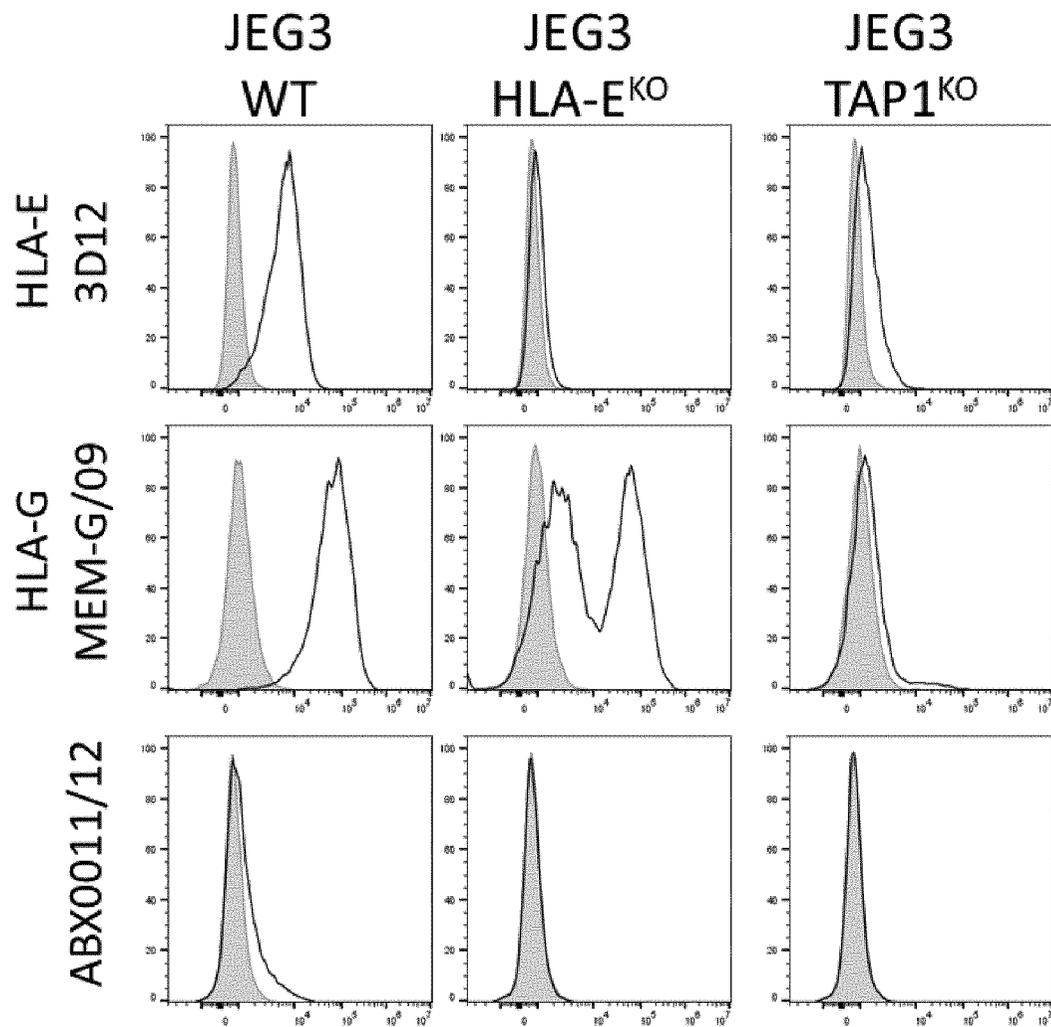


Фиг. 24А

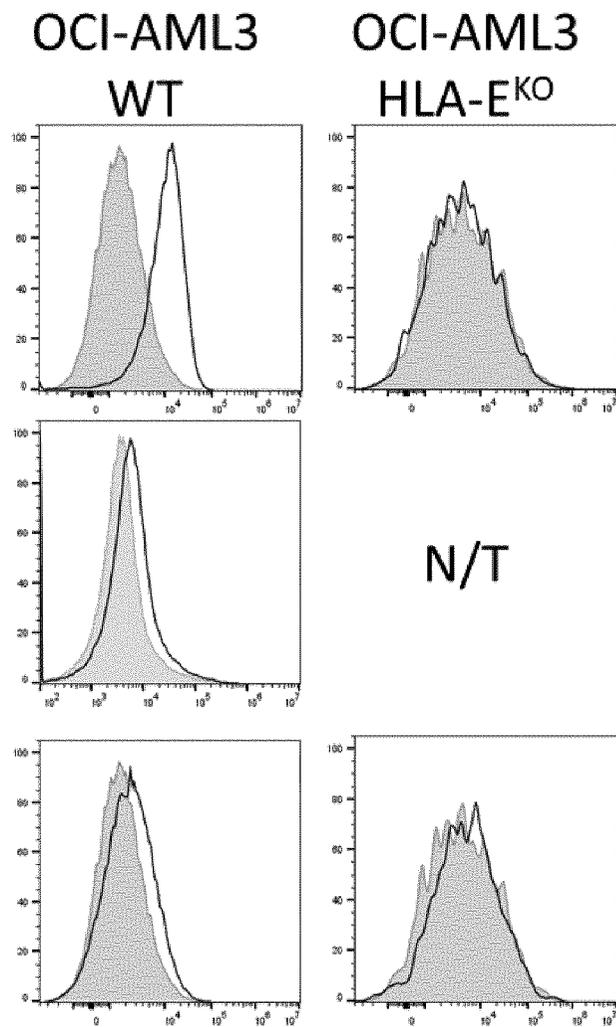


Фиг. 24В

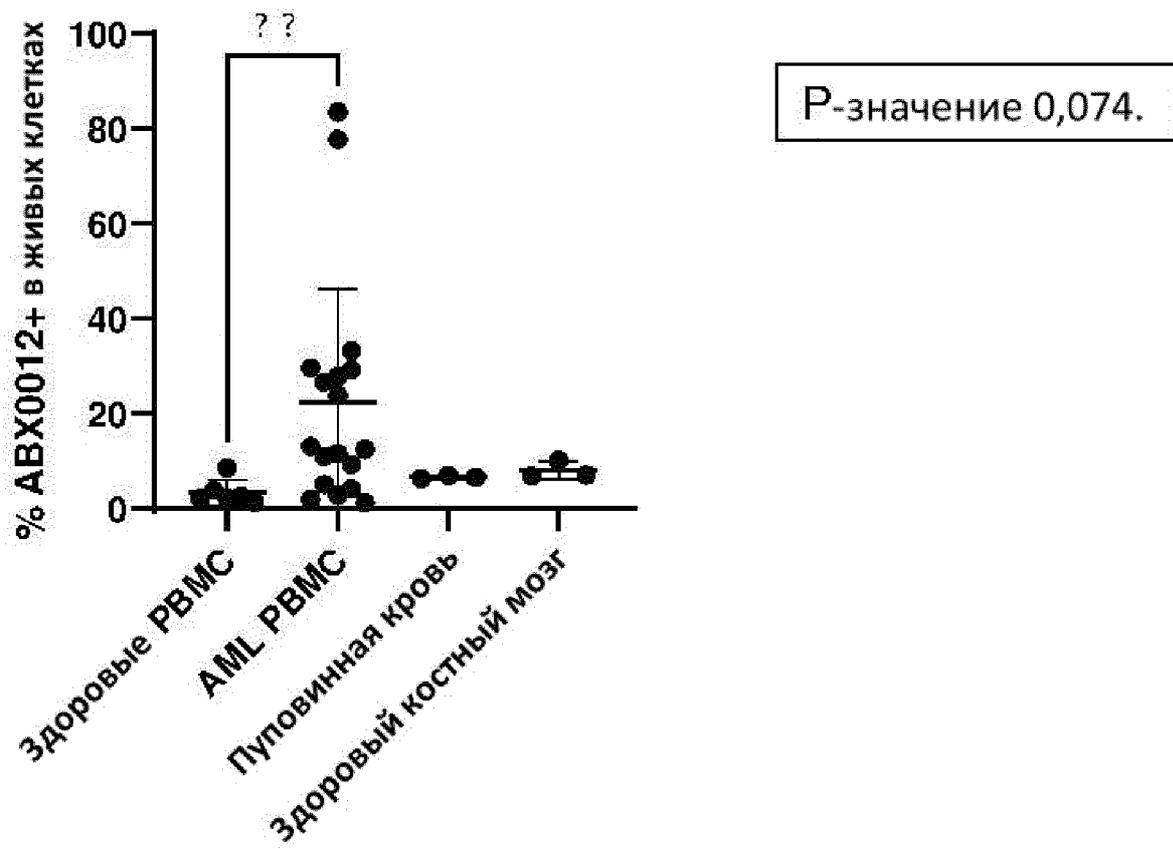
Фиг. 25B



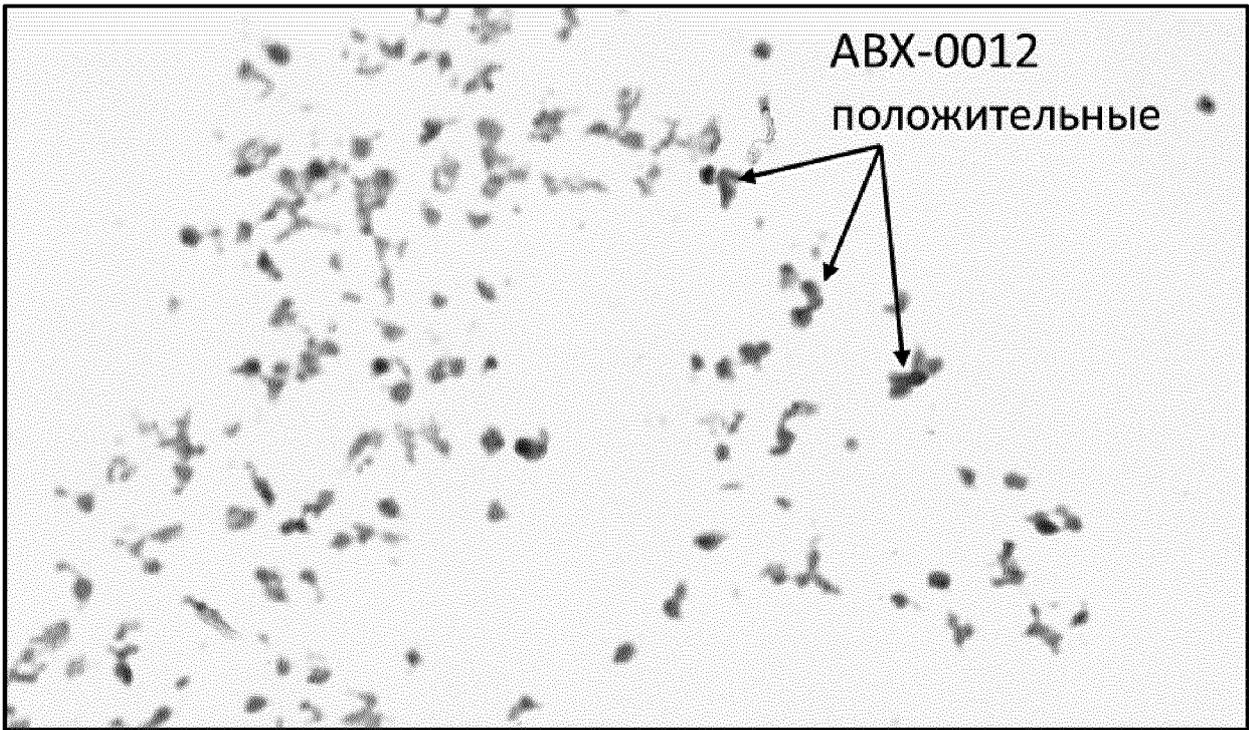
Фиг. 25A



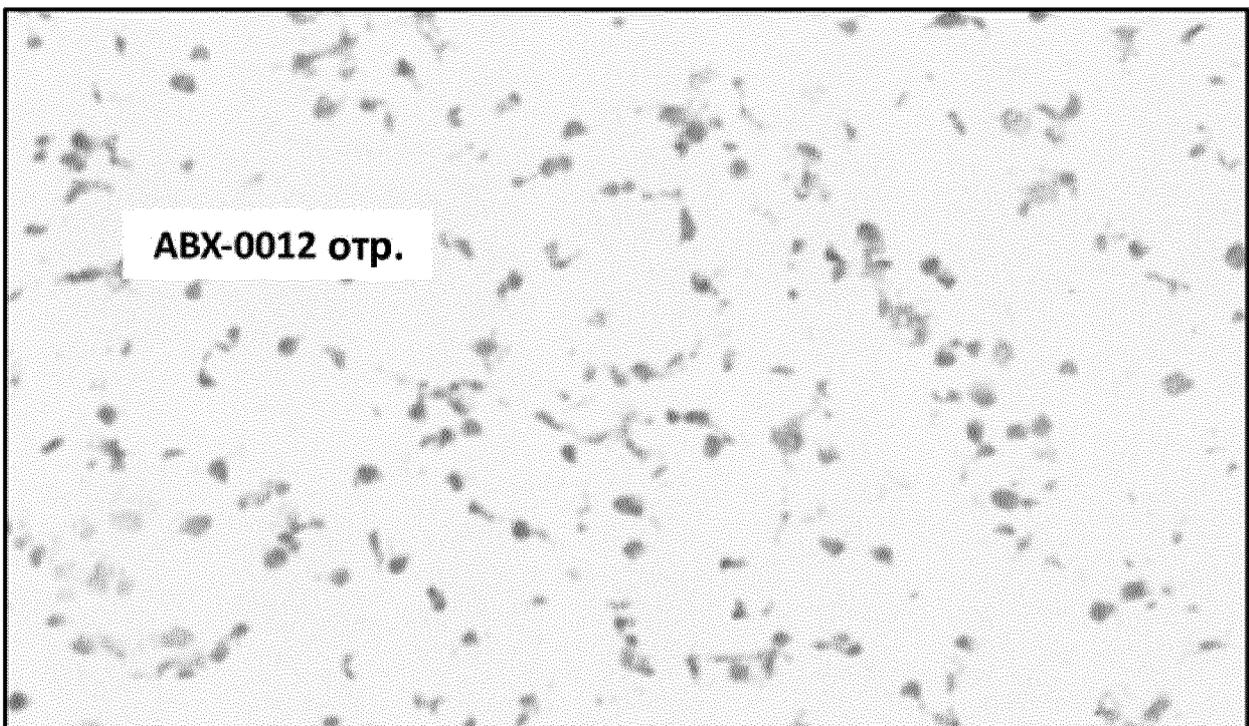
Серый = изотип  
Черный = ант.



Фиг. 26

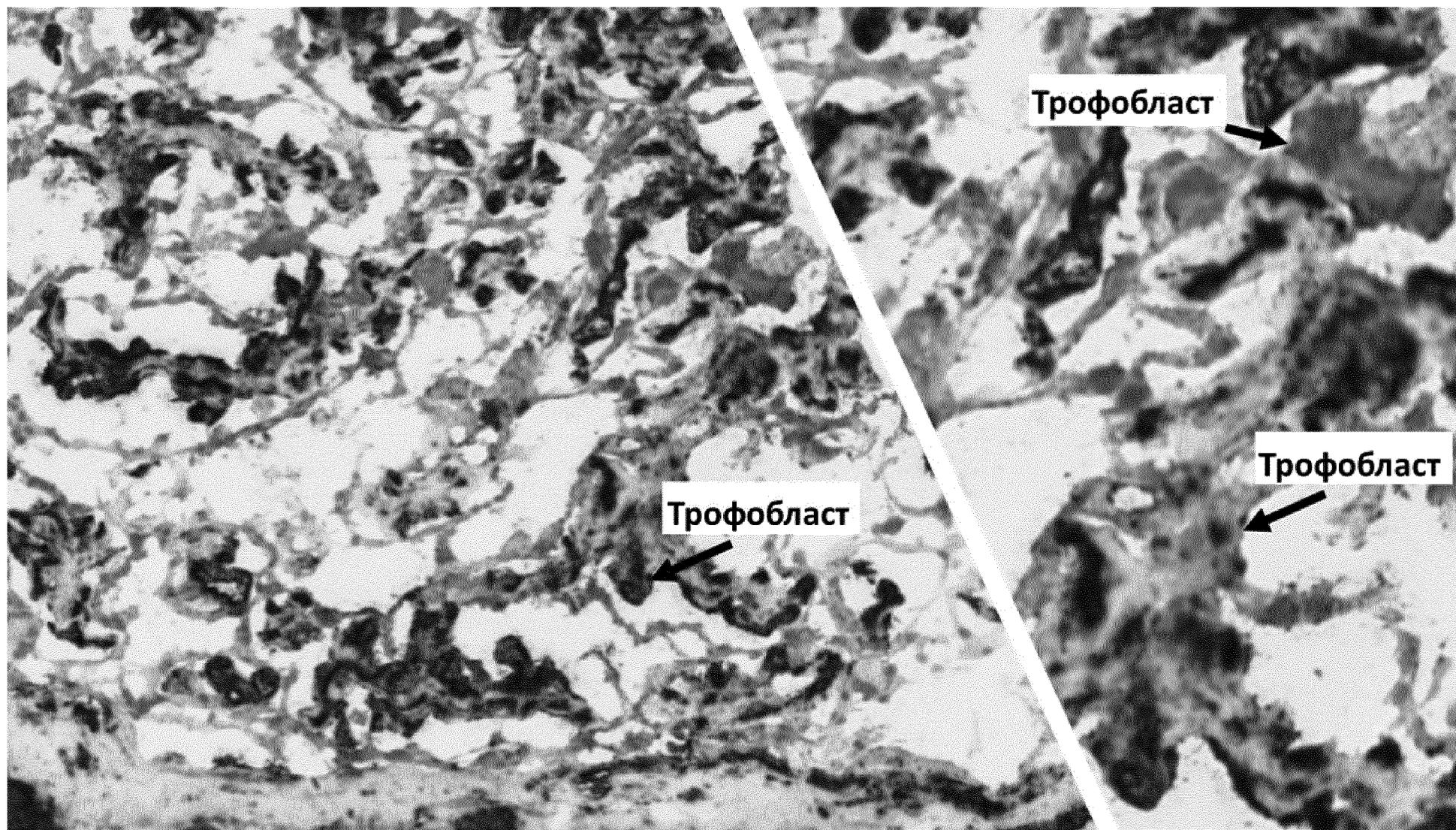


K562E+V-0025 (от + до ++)

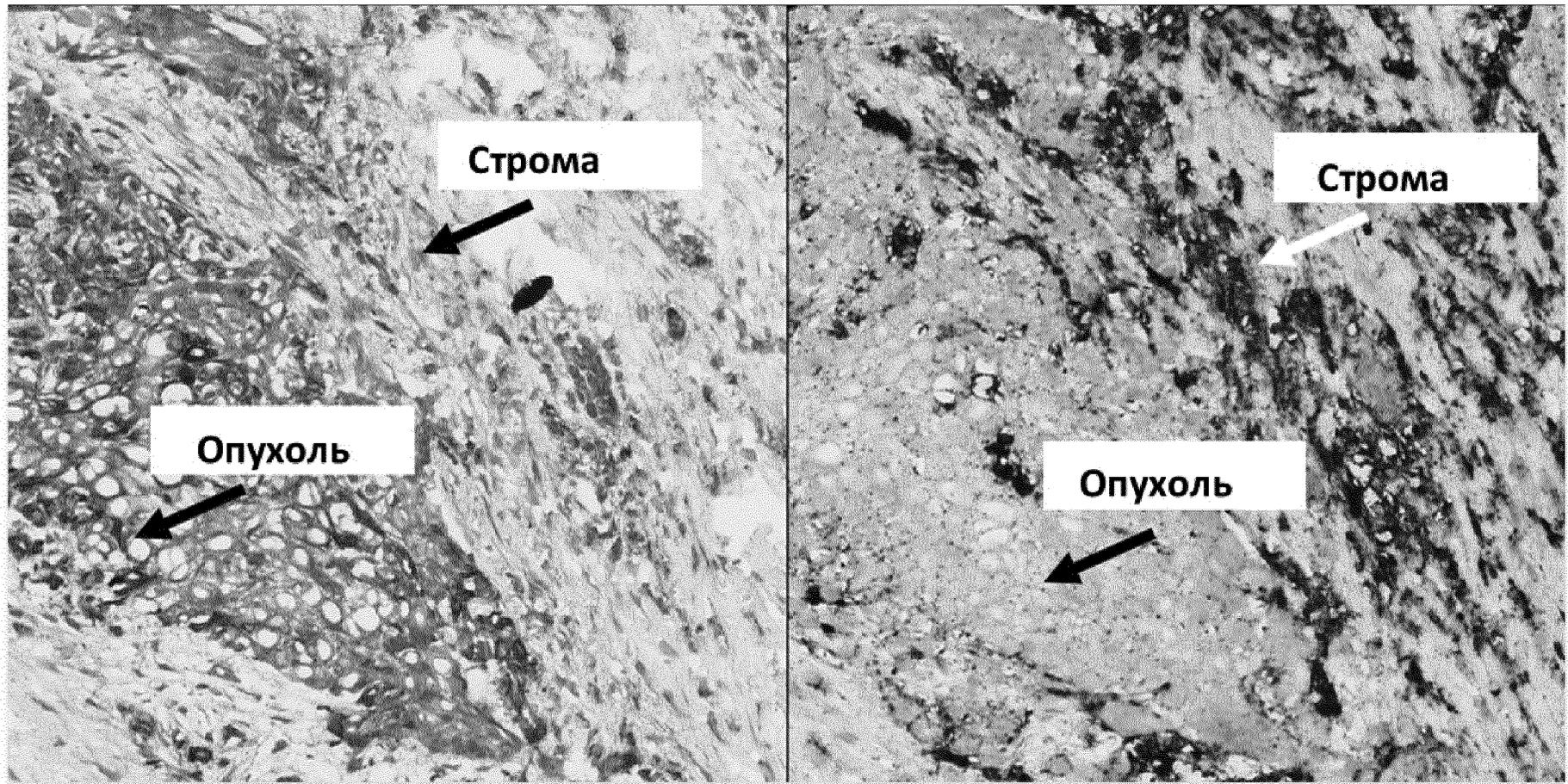


Родительские K562 (-)

Фиг. 27



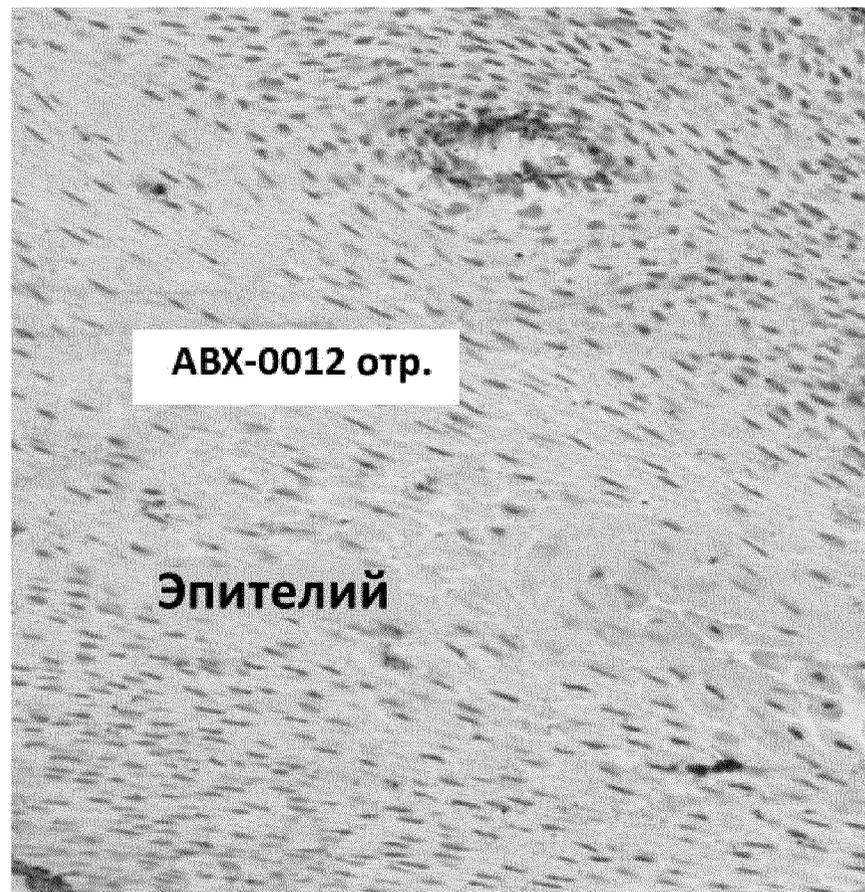
Фиг. 28



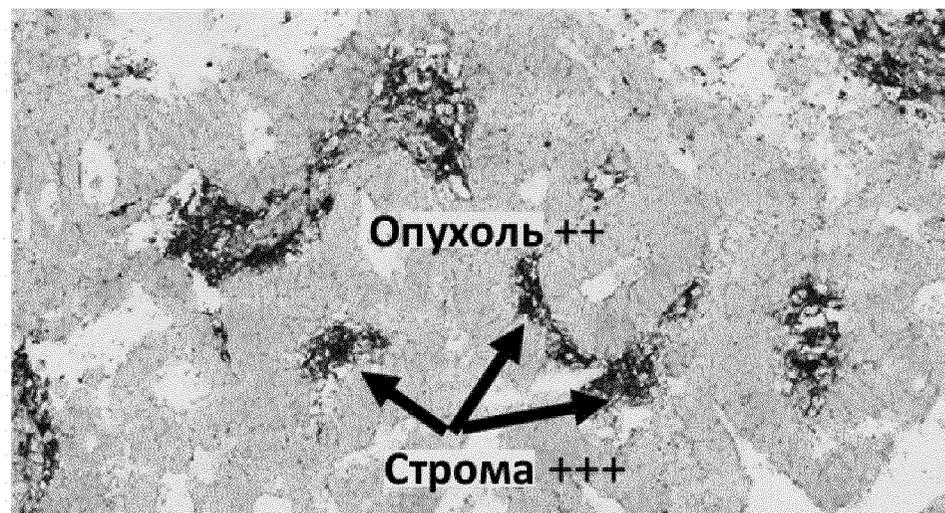
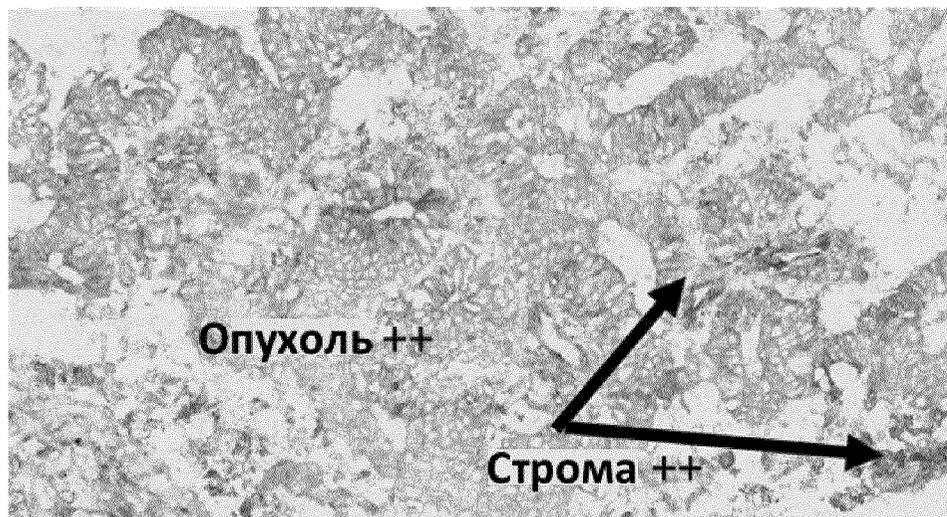
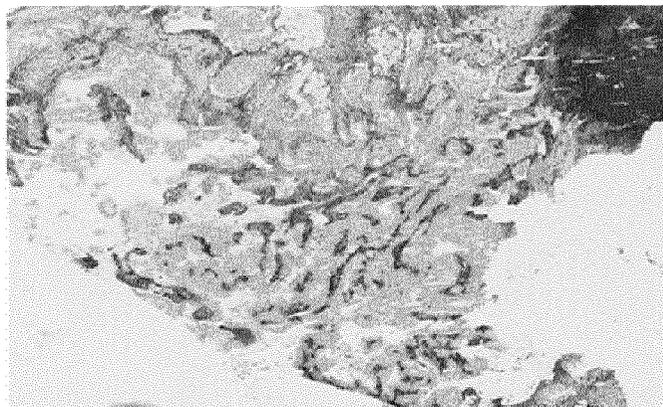
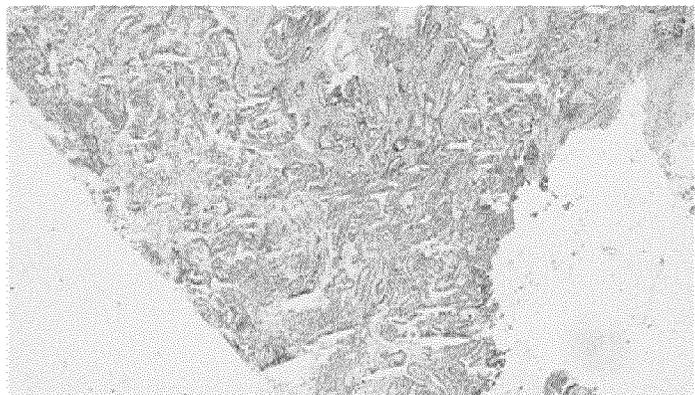
Anti-HLA-E (окрашивание опухоли (++))

ABX012 (окрашивание опухоли (от + до ++))

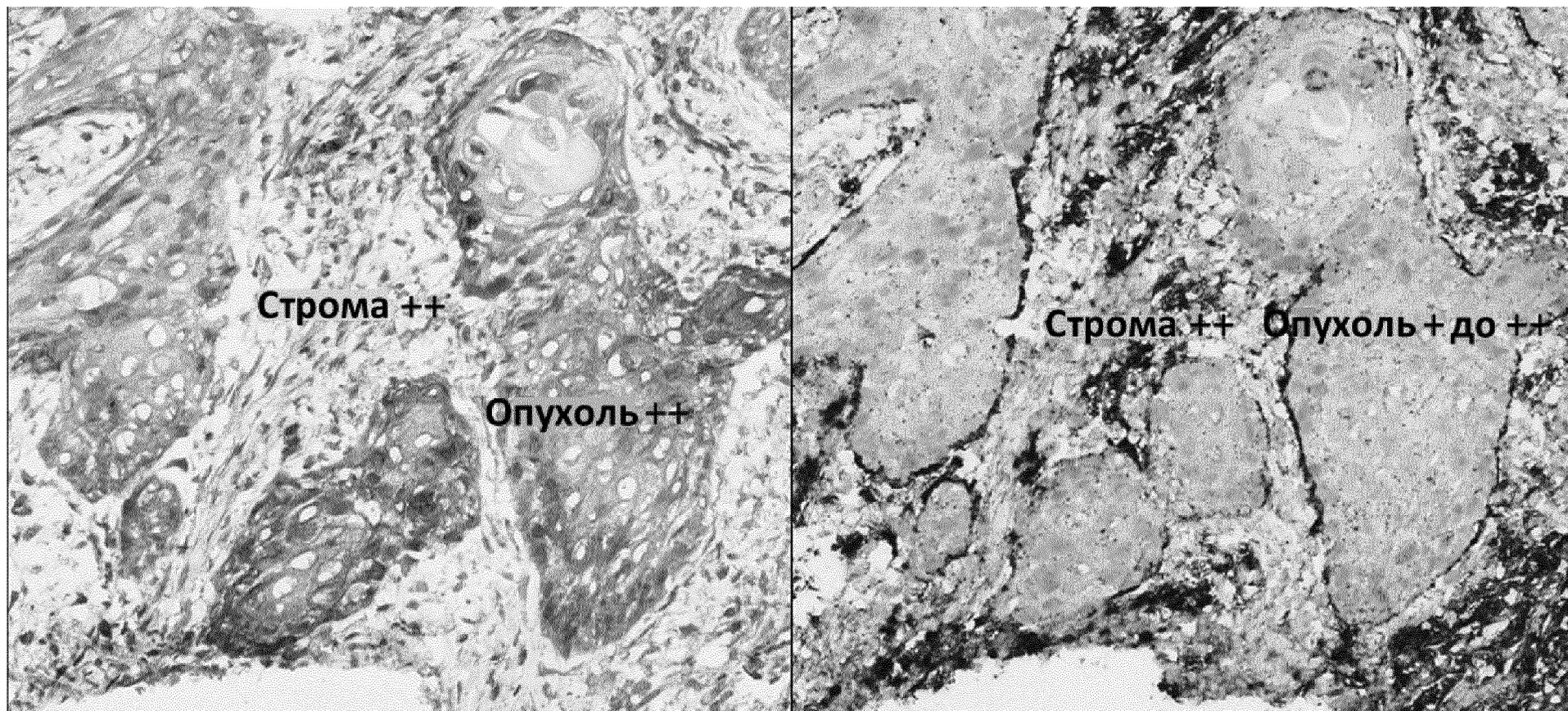
Фиг. 29А



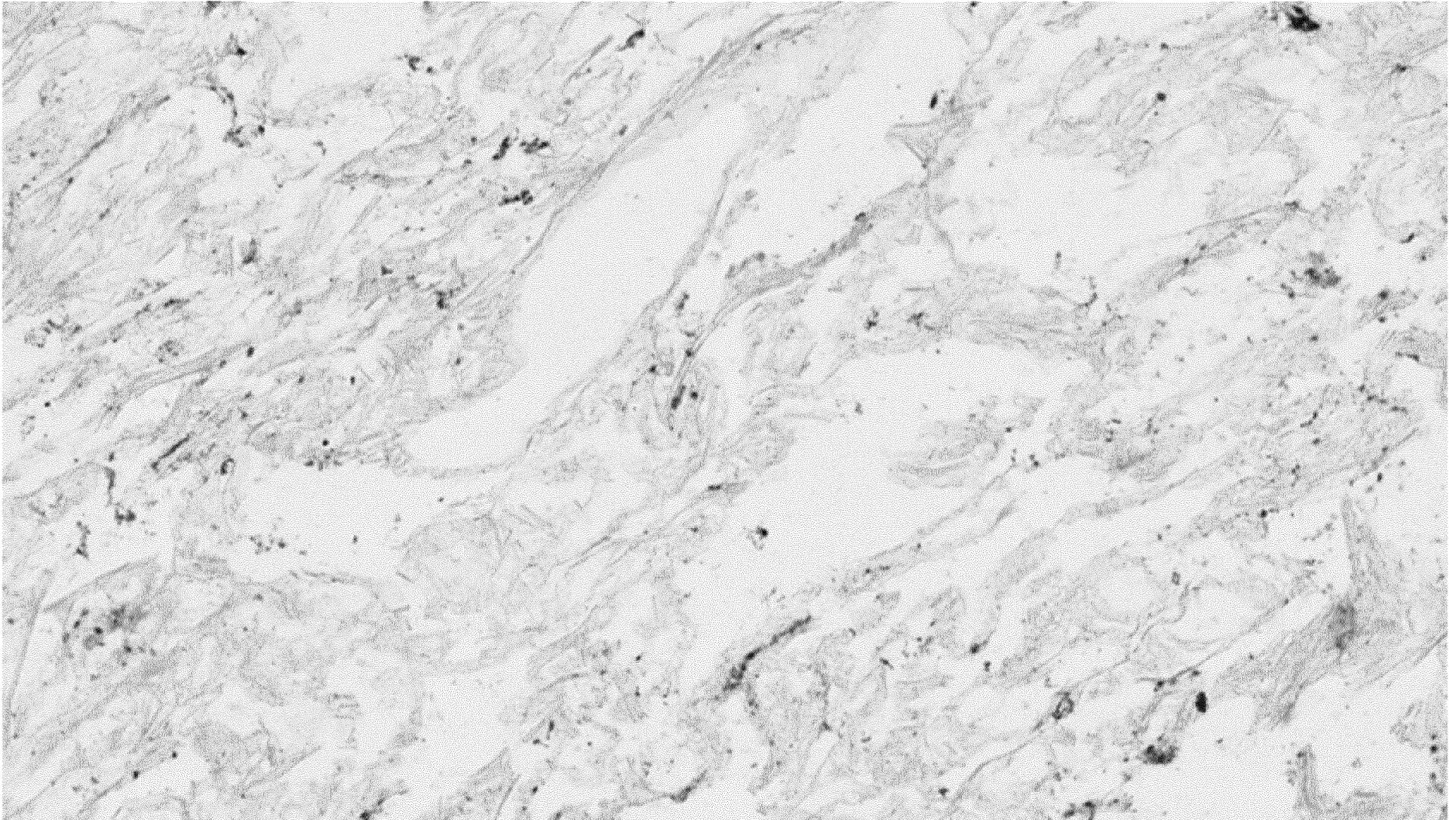
Фиг. 29В



Фиг. 30



Фиг. 31А



Фиг. 31В