

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293519** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.29

(22) Дата подачи заявки
2021.06.01

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

(54) АНТИТЕЛА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА КОМПЛЕКС, СОДЕРЖАЩИЙ НЕКЛАССИЧЕСКИЙ HLA-I И НЕОАНТИГЕН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/032,747; 17/199,205**

(32) **2020.06.01; 2021.03.11**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/035290**

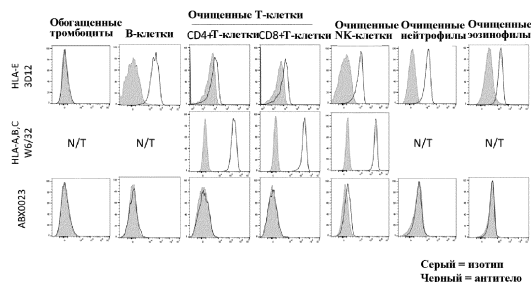
(87) **WO 2021/247607 2021.12.09**

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

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

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

(57) В изобретении предлагаются антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген, характеризующиеся доменами вариабельной области тяжелой цепи (VH), доменами вариабельной области легкой цепи (VL) и определяющими комплементарность областями (CDR), как описано в настоящем документе, а также способы и их применение.



A1

202293519

202293519

A1

**АНТИТЕЛА, НАЦЕЛЕННЫЕ НА КОМПЛЕКС, СОДЕРЖАЩИЙ
НЕКЛАССИЧЕСКИЙ HLA-I И НЕОАНТИГЕН, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет патентной заявки США No. 17/199205, поданной 11 марта 2021 года и рассматриваемой в настоящее время, и предварительной патентной заявки США № 63/032747, поданной 1 июня 2020 года и рассматриваемой в настоящее время; полное содержание этих заявок включено, таким образом, посредством ссылки для всех целей.

Сущность настоящего изобретения

[0002] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную

последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых

вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышинное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

[0003] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную

последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления

моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPRTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышинное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизованное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE

связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

[0004] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие

определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLIL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизованное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором

(TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

[0005] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по

меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент

содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPRTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышинное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело. В

некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления не моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

[0006] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны биспецифические антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a)

определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит: (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны биспецифические антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие: (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID

NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит: (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLIL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPRTLIL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное

антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

[0007] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие: (a) моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, или биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе; и (b) фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

[0008] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его

[illegible]

NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим an HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLIL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет

собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой хориокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточную карциному легких (НМККЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелолейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому мантийных клеток.

[0009] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего: (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит: (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную

аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму эффективного количества биспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего: (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит: (a) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В

некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген,

индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой $CD8^+$ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой хориокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточную карциному легких (НМККЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелолейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому мантийных клеток.

[00010] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95%

идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его

аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35. В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах

осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLIL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPRTLIL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103. В некоторых вариантах осуществления 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. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления BiTE дополнительно содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

Краткое описание чертежей

[0011] Новые признаки изобретения изложены в деталях в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ по настоящему изобретению будет получено путем обращения к следующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления с использованием принципов по настоящему изобретению, и к прилагаемым чертежам, в которых:

[0012] Фиг. 1A-1D иллюстрирует идентификацию и характеристику аффинности области CDRH3 из R4 клона 1 (R4c1) против V-0025 и V-0018 (контроль). ИФА фага (фиг. 1A) и моноклонального растворимого антитела (фиг. 1B). Антиген в концентрации 1 мкг/мл. Сенсограмма аффинности связывания (фиг. 1C) и кинетические данные (фиг. 1D).

[0013] Фиг. 2A-2D представляют собой пример обзора схемы сортировки для выделения аффинно зрелого R4c1. Фиг. 2A-2C иллюстрируют графики сортировки клеток, показывающие каждый раунд сортировки для первого раунда накопления аффинности. «Звездочка» указывает на отсортированную популяцию. Для сортировки R4 (рис. 2D) использовали K_{off} с V-0025 при 10 нМ, используя R4c1-IgG1 с концентрацией 1 мкМ для различных моментов времени для разбавления антител.

[0014] Фиг. 3A-G иллюстрируют клоны, идентифицированные по созреванию аффинности R4c1. Фиг. 3A-D иллюстрирует профиль связывания с антигеном-мишенью (V-0025) при 100 нМ. Фиг. 3E-Фиг. 3G иллюстрирует профиль связывания клона R2A_1 с мишенью (V-0025) при 10 нМ и с дополнительными антигенами пептид/HLA-E при 100 нМ.

[0015] Фиг. 4 иллюстрирует связывание R2A_1 с клетками A549-B4.

[0016] Фиг. 5A-B иллюстрируют способ выделения улучшенных клонов путем созревания аффинности области CDRL3 из R2A_1. Фиг. 5A иллюстрирует связывание с мишенью (V-0025) родительского клона (R2A_1) и начальной библиотеки созревания

аффинности (R0) и библиотеки, отсортированной в первом раунде (R1). Фиг. 5B иллюстрирует K_{off} библиотеки созревания аффинности R1. Мишень (V-0025) находится в концентрации 10 нМ, с R2A_1-hIgG1 для разбавления антител в концентрации 1 мкМ в течение 15-90 минут.

[0017] Фиг. 6A-B иллюстрирует схему сортировки для выделения клонов с большей аффинностью связывания, чем родительский. Графики сортировки клеток, показывающие раунд 1 (фиг. 6A) и раунд 2 (фиг. 6B) сортировки по созреванию аффинности. Звездочка указывает на отсортированную популяцию. Для R2 сортировки использовали K_{off} с V-0025 при 10 нМ, используя R2A_1-IgG1 с концентрацией 1 мкМ в течение 45 минут для разбавления антител.

[0018] Фиг. 7 иллюстрирует идентификацию клонов по созреванию аффинности области CDRL3 из R2A_1 и профилю связывания с V-0025 при 1 нМ и 0,1 нМ. Стрелки указывают на лучшие клоны.

[0019] Фиг. 8A-B иллюстрируют данные контроля качества для производства ABX0020.

[0020] Фиг. 9A-I иллюстрируют аффинность, специфичность и стабильность ABX0020. Специфичность к комплексам пептид/HLA-E клона HLA-E 3D12 (фиг. 9A) и ABX0020 (фиг. 9B). Антитела использовали в концентрации 1 мкг/мл, антиген использовали в концентрации 0,25 мкг/мл. Фиг. 9C иллюстрирует одновалентную аффинность ABX0020 к V-0025. Фиг. 9D иллюстрирует титрование V-0034. ABX0020 и HLA-E использовали в концентрации 1 мкг/мл, а V-0034 титровали с 2 мкг/мл до 122 пг/мл ($1,22 \times 10^{-4}$ мкг/мл). Фиг. 9E иллюстрирует титрование антитела. V-0034 использовали в концентрации 0,25 мкг/мл, а ABX0020 и HLA-E титровали с 2 мкг/мл до 122 пг/мл ($1,22 \times 10^{-4}$ мкг/мл). Фиг. 9F иллюстрирует термостабильность ABX0020. Аффинность связывания при 4°C по сравнению с инкубацией при 37°C в течение 7-14 суток с использованием 1 мкг/мл антитела и 0,25 мкг/мл антигена. Фиг. 9G иллюстрирует связывание HLA-E с клетками K562.E, которые обрабатывали пептидом. Клетки K562.E активировали 2 мкМ пептида в течение двух часов с последующим окрашиванием антителом в концентрации 1 мкг/мл. Фиг. 9H иллюстрирует связывание ABX0020 с клетками K562.E, которые активировали пептидом. Клетки K562.E активировали 2 мкМ пептида в течение двух часов с последующим окрашиванием антителом в концентрации 1 мкг/мл. Фиг. 9I иллюстрирует связывание ABX0020 с клетками K562.E, которые активировали пептидом. Клетки K562.E активировали 2 мкМ пептида в течение двух часов с последующим окрашиванием антителом в концентрации 1 мкг/мл.

[0021] Фиг. 10А-В иллюстрируют сходное связывание ABX0020 с HLA-E*0101 и HLA-E*0103. На фиг. 10А показано связывание HLA-E при 1 мкг/мл. Фиг. 10В иллюстрирует связывание ABX0020 при 1 мкг/мл.

[0022] Фиг. 11А-Фиг. 11D иллюстрирует связывание ABX0020 с рядом линий опухолевых клеток. Связывание антитела при 1 мкг/мл. Фиг. 11А иллюстрирует связывание с IFN γ -стимулированными клетками JEG3 дикого типа (WT, верхняя панель), клетками JEG3 ЕКО (средняя панель) и клетками JEG3 Тар-1КО (нижняя панель). Фиг. 11В иллюстрирует связывание с клетками WT К-562 (верхняя панель), клетками HLA-E⁺ К-562 (средняя панель) и клетками HLA-E⁺ К-562, которые активировали 2 мкМ пептида. На фиг. 11А-В светло-серая сплошная линия представляет собой изотип, а черный контур представляет собой HLA-E или ABX0020. Фиг. 11С иллюстрирует связывание нестимулированных (пунктирная черная линия) и IFN γ -стимулированных (сплошная черная линия) клеток THP-1 (верхняя панель), клеток RPMI-8226 (средняя панель) и клеток JY-A2 (нижняя панель). Фиг. 11D иллюстрирует связывание с IFN γ -стимулированными (сплошная черная линия) клетками COLO-205 (верхняя панель), клетками PANC-1 (вторая из верхней панели), клетками A549-D5 (вторая из нижней панели) и клетками JVM2 (нижняя панель). На фиг. 11С-D серая сплошная линия представляет собой изотип, а точечная линия представляет собой нестимулированные клетки.

[0023] Фиг. 12А-I иллюстрирует, что ABX0020 усиливает цитотоксичность NK-клеток по отношению к линиям опухолевых клеток, экспрессирующих мишень (фиг. 12А-В). Фиг. 12А иллюстрирует частоту мертвых клеток-мишеней. NK-клетки совместно культивировали в течение четырех часов с клетками JY-A2, стимулированными IFN γ и активированными пептидами, с MabCtrl (контроль изотипа), ABX0020, ABX0021 или ABX0022. Фиг. 12В иллюстрирует частоту CD107a⁺ NK-клеток. N=6. NK-клетки совместно культивировали в течение четырех часов с клетками JY-A2, стимулированными IFN γ и активированными пептидами, с MabCtrl (изотип-контроль), ABX0020, ABX0021 или ABX0022 (фиг. 12С-D). На фиг. 12С показаны NK-клетки, совместно культивированные в течение 24 часов с нестимулированными и активированными пептидами клетками JY-A2 с MabCtrl, α NKG2A или ABX002. На фиг. 12D показаны NK-клетки, совместно культивированные в течение 24 часов с клетками JY-A2, стимулированными IFN γ и активированными пептидами, с MabCtrl, α NKG2A или ABX0021. На обеих фигурах 12С и 12D показан процент цитотоксичности, измеренный по высвобождению ЛДГ, с мишенью, установленной только на 0. N=6. На фиг. 12Е показаны NK-клетки, совместно культивированные с клетками HLA-E⁺ К-562 (K562.E),

активированными пептидами, в течение четырех часов с hIgG (изотипический контроль), α NKG2A или ABX0021. Показан процент погибших K562.E. N=8. На фиг. 12F показаны NK-клетки, совместно культивированные с нестимулированными RPMI 8226 в течение 24 часов с MabCtrl, ABX0020, ABX0021 или ABX0022. Показана частота мертвых RPMI 8226. N=4. На фиг. 12G показаны NK-клетки, совместно культивированные с клетками JY-A2, стимулированными IFN γ и активированными пептидами, в течение четырех часов с hIgG1, α NKG2A или титрованием ABX0020 или ABX0022. На фиг. 12G показана частота мертвых клеток-мишеней. На фиг. 12H показаны NK-клетки, совместно культивированные с клетками JY-A2, стимулированными IFN γ и активированными пептидами, в течение четырех часов с hIgG1, α NKG2A или титрованием ABX0020 или ABX0022. На фиг. 12H показана частота CD107a⁺ NK-клеток. N=6. На фиг. 12I показаны NK-клетки, совместно культивированные с клетками COLO-205, стимулированными IFN γ , в течение четырех часов с hIgG1 (контроль), цетуксимабом, ABX0020, ABX0021 или комбинацией цетуксимаба с ABX0020 или ABX0021. Показана частота мертвых клеток COLO-205. N=11. MabCtrl, hIgG1, ABX0020, ABX0021 и α NKG2A использовали в концентрации 10 мкг/мл, если не указано иначе. ABX0022 использовали в концентрации 1 мкг/мл, если не указано иначе. Цетуксимаб использовали в концентрации 0,1 мкг/мл. Отношение эффектора к мишени (Э:Т) было установлено равным 10:1. Графики показаны в виде прямоугольника и усов, средние значения отмечены крестиками. Усы опущены до 25-го перцентиля минус 1,5-кратное IQR (межквартильное расстояние; разница между 25-м и 75-м перцентилями). Выбросы наносят на график отдельно. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

[0024] Фиг. 13 иллюстрирует, что ABX0020 отменяет супрессию антиген-специфических CD8⁺ Т-клеток и способствует лизису клеток-мишеней. В исследовании использовали две различные донорские антиген-специфические по отношению к гриппу (M1) линии ЦТЛ. (Донор А) Линия ЦТЛ, предоставленная профессором ван Холлом из Медицинского центра Лейденского университета в Нидерландах и (Донор В) Линия ЦТЛ, приобретенная у Astarte Biologics (WA, USA).

[0025] Фиг. 14А-В иллюстрируют дизайн и характеристики биспецифического активатора Т-клеток ABX0040.

[0026] Фиг. 15 иллюстрирует анализ аффинности ABX0040.

[0027] Фиг. 16А-В иллюстрируют, что окрашивание ABX0040 линий опухолевых клеток ограничено по HLA-E. ABX0040 окрашивает клетки JEG3 дикого типа, но не окрашивает клетки JEG3, лишенные HLA-E. ABX0023 (ABX0020, производное от мышиного IgG) применяли в качестве контроля.

[0028] Фиг. 17 иллюстрирует, что ABX0040 окрашивает мишень-положительные клетки THP-1 AML. Клетки THP-1 инкубировали всю ночь в присутствии человеческого $\text{IFN}\gamma$ (10 нг/мл), затем окрашивали ABX0040 в концентрации 1 мкг/мл. Связанное ABX0040 выявляли с использованием конъюгата козлиного антитела к человеческому IgG (GAH)-APC.

[0029] Фиг. 18А-Е представляют собой иллюстративные гистограммы, иллюстрирующие, что ABX0040 окрашивает CD3^+ клетки человека, а не CD3^- клетки. На фиг. 18А показаны РВМС, окрашенные конъюгатом GAH-APC и антителом к CD3 (клон SK7). На фиг. 18В показаны РВМС, окрашенные антителом к CD4 и конъюгатом GAH-APC. На фиг. 18С показано окрашивание CD3^+ клеток ABX0040 + конъюгат GAH-APC (без антитела SK7). Фиг. 18D иллюстрирует двойное окрашивание антителом к CD4-PE и ABX0040 + конъюгат GAH-APC. Обратите внимание, на этой панели две популяции CD3^+ клеток, представляющие CD4^+ и CD8^+ Т-клетки. Фиг. 18Е иллюстрирует двойное окрашивание CD3^+ клеток с использованием ABX0040 и клона SK7-PE. ABX0040 использовали в концентрации 1 мкг/мл.

[0030] Фиг. 19А-С иллюстрируют, что ABX0040 опосредует лизис CD8^+ Т-клетками мишень-положительных клеток K562.Е. Процент цитотоксичности измеряли по частоте мертвых клеток-мишеней, где только мишень была установлена на 0. Клетки собирали через 48 часов с использованием отношения эффектора к мишени (Е:Т) 5:1 (фиг. 19А) На фиг. 19В-С показано дозозависимое действие ABX0040 на активацию CD8^+ Т-клеток, в частности, экспрессию CD107a (фиг. 19В) и $\text{IFN}\gamma$ (фиг. 19С).

[0031] Фиг. 20А-Е иллюстрируют, что ABX0040 опосредует лизис CD8^+ Т-клетками клеток THP-1 AML. На фиг. 20А показан дозозависимый эффект (от 1000 до 80 пМ) ABX0040 на перенаправление цитотоксичности CD8^+ Т-клеток по отношению к клеткам THP-1. Процент цитотоксичности измеряли по частоте мертвых клеток THP-1, где только мишень была установлена на 0. На фиг. 20А-Е показано дозозависимое действие ABX0040 на активацию CD8^+ Т-клеток, в частности на экспрессию CD25 (фиг. 20В), CD107a (фиг. 20С), перфорины (фиг. 20D) и $\text{IFN}\gamma$ (фиг. 20Е). Клетки собирали через 48 часов при соотношении эффектора к мишени (Е:Т) 5:1.

[0032] Фиг. 21А-В иллюстрирует активность ABX0040 по блокированию контрольной точки для активации NK-клеток. NK-клетки совместно культивировали с клетками K562.Е (фиг. 21А) или клетками RPMI-8226 (фиг. 21В) в течение 24 часов. Обе цифры показывают процент цитотоксичности, измеренный по высвобождению ЛДГ, с мишенью, установленной только на 0. Антитело использовали в концентрации 10 мкг/мл.

[0033] Фиг. 22А-В иллюстрируют связывание АВХ0023 с иммунными клетками. В то время как иммунные клетки экспрессируют HLA-E и классический HLA типа I, только NK-клетки и моноциты демонстрируют связывание с АВХ0023. Тотальные PBMC, обогащенные или очищенные клетки, тестировали на экспрессию HLA-E, классического HLA типа I (HLA-A,B,C) или АВХ0023. Серый цвет представляет окрашивание изотипом, а черная линия представляет окрашивание антителом. Окрашивание тромбоцитов представлено для двух доноров. Окрашивание В-клеток представлено для 6 доноров. Окрашивание Т-клеток и NK-клеток представлено для 10 доноров. Окрашивание нейтрофилов и эозинофилов представлено для 7 доноров. Окрашивание ДК представлено для 4 доноров. Окрашивание моноцитов представлено для 4 доноров. Окрашивание макрофагов представлено для 10 доноров. N/T означает, что не тестировали.

[0034] Фиг. 23А-В иллюстрируют, что стимуляция PBMC с помощью IFN γ не индуцирует связывание АВХ0023. PBMC стимулировали в течение ночи IFN γ (фиг.23В) или не стимулировали (фиг.23А) и тестировали на экспрессию HLA-E (клон 3D12), денатурированного HLA-E (клон MEM-E/02) или АВХ0023. Серый цвет представляет окрашивание изотипом, а черная линия представляет окрашивание антителом. Окрашивание представлено для двух доноров.

[0035] Фиг. 24 иллюстрирует, что HLA-E-положительные, HLA-A класса I-положительные клеточные линии демонстрируют связывание АВХ0023 без стимуляции. Для окрашивания использовали либо АВХ0023 (мышиный Fc), либо АВХ0020 (человеческий Fc) в зависимости от экспрессии Fc-рецептора в клеточной линии. Серый цвет представляет окрашивание изотипом, а черная линия представляет окрашивание антителом. N/T означает, что не тестировали.

[0036] Фиг. 25 иллюстрирует, что клеточные линии, которые демонстрируют связывание АВХ0023 без стимуляции, демонстрируют увеличение связывания АВХ0023 при стимуляции IFN γ . Клетки стимулировали в течение 24 часов с помощью IFN γ . Для окрашивания использовали либо АВХ0023 (мышиный Fc), либо АВХ0020 (человеческий Fc) в зависимости от экспрессии Fc-рецептора в клеточной линии. Серый цвет представляет окрашивание изотипом, а черная линия представляет окрашивание антителом. N/T означает, что не тестировали.

[0037] Фиг. 26А-В иллюстрируют, что некоторые клеточные линии требуют стимуляции IFN γ для связывания АВХ0023. Клетки (фиг. 26А) оставляли в культуре или (фиг. 26В) стимулировали IFN γ в течение 24 часов до окрашивания. Серый цвет представляет окрашивание изотипом, а черная линия представляет окрашивание антителом. N/T означает, что не тестировали.

[0038] На фиг. 27 показано, что клеточные линии без HLA-E не обнаруживают связывания с ABX0023. Для окрашивания использовали либо ABX0023 (мышиный Fc), либо ABX0020 (человеческий Fc). Серый цвет представляет окрашивание изотипом, а черная линия представляет окрашивание антителом.

[0039] Фиг. 28А-В иллюстрируют, что для связывания ABX0023 требуется процессинг пептидов HLA-E и Tap1. (фиг. 28А) Клетки JEG3 стимулировали в течение 24 часов с помощью IFN γ до окрашивания. (фиг. 28В) Клетки OCI-AML3 не стимулировали. Для окрашивания использовали либо ABX0023 (мышиный Fc), либо ABX0020 (человеческий Fc). Серый цвет представляет окрашивание изотипом, а черная линия представляет окрашивание антителом. N/T означает, что не тестировали.

[0040] Фиг. 29 иллюстрирует, что ABX0023 окрашивает клетки K562.E, обработанные специфическим пептидом. Клетки K562 и K562.HLA-E + активирующий пептид V-0025 (VMAPRTLFL) осаждали, обрабатывали реактивом ОСТ и мгновенно замораживали для приготовления блоков замороженных клеток для иммуногистохимии. Использовали антитело ABX0023 (2,25 мкг/мл) для окрашивания клеток K562.E + V-0025 и K562. Панель слева показывает положительное окрашивание ABX0023, в то время как контрольные клетки (правая панель) не окрашены.

[0041] Фиг. 30 иллюстрирует положительное окрашивание ABX0023 ткани плаценты человека и, в частности, клеток трофобласта.

[0042] Фиг. 31А-В иллюстрируют образцы замороженных срезов опухоли головы и шеи и нормальной прилегающей ткани (NAT). На фиг. 31А показано (панель слева) окрашивание антителом к HLA-E (2,25 мкг/мл) и (панель справа) антителом ABX0023 (2,25 мкг/мл). На фиг. 31В показано (панель слева) окрашивание NAT антителом к HLA-E, но не антителом ABX0023 (правая панель).

[0043] Фиг. 32А-В иллюстрируют образцы замороженных срезов аденокарциномы толстой кишки и NAT. На фиг. 32А показано (панель слева) окрашивание антителом к HLA-E (2,25 мкг/мл) и (панель справа) антителом ABX0023 (2,25 мкг/мл). На фиг. 32В показано незначительное окрашивание ABX0023 или его отсутствие на нормальной прилегающей ткани толстой кишки.

[0044] Фиг. 33А-В иллюстрируют образцы замороженных срезов плоскоклеточной карциномы легкого и NAT. На фиг. 33А показано (панель слева) окрашивание антителом к HLA-E (2,25 мкг/мл) и (панель справа) антителом ABX0023 (2,25 мкг/мл). На фиг. 33В не видно окрашивания ABX0023 на нормальной прилегающей ткани легкого.

[0045] Фиг. 34 демонстрирует селективность связывания ABX0023 с мишенями в образце ткани аденокарциномы толстой кишки.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0046] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны антитела, содержащие, 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). В некоторых вариантах осуществления антитела представляют собой биспецифические антитела. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTE). В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела связываются с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). Дополнительно в определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы лечения рака, предусматривающие введение антитела, которое селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген, модулируют иммунный ответ против раковых клеток, и, таким образом, лечат рак. В некоторых вариантах осуществления антитела представляют собой биспецифические антитела.

[0047] Традиционные подходы к лечению различных видов рака включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию и гормональную терапию. Однако такие способы лечения сами по себе не доказали свою эффективность. Разработка альтернативных средств для предотвращения и/или лечения рака имеет решающее значение. Совсем недавно появились подходы иммунотерапии и генотерапии с использованием антител и Т-лимфоцитов в качестве новых и многообещающих способов лечения рака.

[0048] Молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС), называемые лейкоцитарным антигеном человека (HLA) у людей, играют решающую роль в распознавании заболевания в организме и в последующем иммунном ответе на рак и вторжение антигенов. Семейство генов HLA делится на две подгруппы, а именно, HLA класса I (HLA-I) и HLA класса II (HLA-II), причем HLA-I далее делится на классический HLA-I и неклассический HLA-I. Каждая молекула HLA образует комплекс с одним пептидом из клетки. На раковых клетках некоторые комплексы пептид/HLA представлены уникальным образом, что позволяет иммунной системе распознавать и убивать эти клетки. Клетки, содержащие эти уникальные комплексы пептид/HLA, распознаются и уничтожаются цитотоксическими Т-клетками (ЦТЛ). Раковые клетки демонстрируют

негативную регуляцию экспрессии классического HLA-I, но положительную регуляцию экспрессии неклассического HLA-I (например, HLA-E). Таким образом, повышенно экспрессирующиеся уникально представленные комплексы неклассический HLA-I-пептид на раковых клетках являются новыми мишенями для разработки инновационных иммунотерапевтических средств для лечения рака.

Определенная терминология

[0049] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, в котором их обычно понимает специалист в области, к которой относится заявленный объект. Следует понимать, что указанное выше общее описание и последующее подробное описание носят иллюстративный и пояснительный характер и не ограничивают какой-либо заявленный объект. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описываемый объект.

[0050] Как применяют в настоящем документе, формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «антитело» включает множество антител, а ссылка на «антитело» в некоторых вариантах осуществления включает несколько антител, и т.д.

[0051] Как применяют в настоящем документе, все числовые значения или числовые диапазоны включают все целые числа в пределах диапазонов или охватывающих такие диапазоны и части значений или целых чисел в пределах диапазонов или охватывающих диапазоны, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на диапазон 90-100%, включает 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97% и т.д., а также 91,1%, 91,2%, 91,3%, 91,4%, 91,5% и т.д., 92,1%, 92,2%, 92,3%, 92,4%, 92,5% и т.д. В другом примере ссылка на диапазон кратности 1-5000 включает 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-кратность и т.д., а также 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-кратность и т.д., 2,1-, 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5-кратность и т.д.

[0052] «Около» в отношении числа, как применяют в настоящем документе, относится к диапазону, включающему число и диапазон от 10% ниже этого числа до 10% выше этого числа. «Около» в отношении ряда означает от 10% ниже нижней границы диапазона, охватывая до 10% выше верхней границы диапазона.

[0053] Как применяют в настоящем документе, термин «МНС» относится к главному комплексу гистосовместимости, который представляет собой набор локусов генов, определяющих главные антигены гистосовместимости. Как применяют в настоящем документе, термин «HLA» относится к лейкоцитарным антигенам человека,

которые представляют собой антигены гистосовместимости, обнаруженные у людей. Как применяют в настоящем документе, «HLA» представляет собой человеческую форму «MHC», и термины использую взаимозаменяемо.

[0054] Как применяют в настоящем документе, «антитело» относится к гликопротеину, который проявляет специфичность связывания с конкретным антигеном. Антитела в настоящем документе также включают «антигенсвязывающую часть» или фрагменты антитела, которые связываются с антигеном. Термин в качестве неограничивающих примеров включает поликлональные, моноклональные, моноспецифические, мультиспецифические (например, биспецифические антитела), природные, гуманизированные, человеческие, химерные, синтетические, рекомбинантные, гибридные, мутированные, привитые антитела, фрагменты антител (например, часть полноразмерного антитела, в основном, его антигенсвязывающая или переменная область, например, фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv), и генерируемые *in vitro* антитела при условии, что они проявляют желательную биологическую активность. Термин также включает одноцепочечные антитела, например, одноцепочечные Fv (sFv или scFv) антитела, в которых переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи соединяются вместе (непосредственно или через пептидный линкер) с образованием непрерывного полипептида.

[0055] Как применяют в настоящем документе, «CDR» относится к гиперпеременной домене иммуноглобулина (Ig). CDR определяют любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления CDR могут быть определены в соответствии с любой из схем нумерации по Chothia, нумерацией по схеме Kabat, комбинацией Kabat и Chothia, определением AbM, контактным определением и/или комбинацией Kabat, Chothia, AbM, и/или контактных определений; и могут быть получены разные результаты.

[0056] Как применяют в настоящем документе, термин «селективно связывается» в отношении любого связывающего средства, например, антитела, относится к связывающему средству, которое специфически связывается с антигеном или эпитопом с высокой аффинностью, и не связывается в значительной степени с другими неродственными антигенами или эпитопами.

[0057] Как применяют в настоящем документе, термин «неоантиген» или «неопептид» используется взаимозаменяемо и относится к пептиду, дифференциально экспрессируемому больной или находящейся в стрессе клеткой (например, раковой клеткой) по сравнению со здоровой клеткой.

[0058] Термины «реципиент», «индивидуум», «субъект», «организм-хозяин» и «пациент» в настоящем документе используются взаимозаменяемо и в некоторых случаях, относятся к любому млекопитающему индивидууму, для которого желательна диагностика, лечение или терапия, в частности, к людям. Ни один из этих терминов не требует наблюдения медицинского персонала.

[0059] Как применяют в настоящем документе, термины «лечение», «лечить» и т.п., в некоторых случаях относятся к введению средства или проведению процедуры с целью получения эффекта. Эффект может быть профилактическим в отношении полного или частичного предотвращения заболевания или его симптома и/или может быть терапевтическим в отношении частичного или полного излечения заболевания и/или симптомов заболевших. «Лечение», как применяют в настоящем документе, может предусматривать лечение заболевания или нарушения (например, рака) у млекопитающего, в частности, у человека, и включает профилактику возникновения заболевания или симптома заболевания у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого оно еще не было диагностировано (например, в том числе заболевания, которые могут быть ассоциированы с первичным заболеванием или вызваны им); (b) ингибирование заболевания, т.е. остановка его развития; и (c) облегчение заболевания, т.е. регресс заболевания. Лечение может относиться к любым показателям успеха в лечении или в улучшении, или профилактике рака, включая любой положительный или субъективный параметр, такой как уменьшение, ремиссия, смягчение симптомов или улучшение переносимости состояния болезни для пациента, замедление скорости дегенерации или угасания или уменьшение изнурительной конечной точки дегенерации. Лечение или облегчение симптомов основано на одном или нескольких объективных или субъективных параметрах, в том числе, результатах осмотра врачом. Таким образом, термин «лечение» включает введение соединений или средств по настоящему изобретению для предотвращения или задержки, облегчения или остановки или ингибирования развития симптомов или состояний, связанных с заболеваниями (например, раком). Термин «терапевтический эффект» относится к уменьшению, устранению или профилактике заболевания, симптомов заболевания или побочных эффектов заболевания у индивидуума.

[0060] «Терапевтически эффективное количество» в некоторых случаях означает количество, которого при введении индивидууму для лечения заболевания достаточно для эффективного лечения этого заболевания.

[0061] «Процент (%) идентичности» относится к степени, в которой две последовательности (нуклеотидная или аминокислотная) имеют одинаковый остаток в

одних и тех же положениях при выравнивании. Например, «аминокислотная последовательность на X% идентична SEQ ID NO: Y» относится к % идентичности аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: Y и означает, что X% остатков в аминокислотной последовательности идентичны остаткам последовательности, раскрытой в SEQ ID NO: Y. В основном для таких расчетов используют компьютерные программы. Примеры программ, которые сравнивают и выравнивают пары последовательностей, включают ALIGN (Myers и Miller, 1988), FASTA (Pearson и Lipman, 1988; Pearson, 1990) и BLAST с пропусками (Altschul et al., 1997), BLASTP, BLASTN или GCG (Devereux et al., 1984).

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) или лейкоцитарные антигены человека (HLA)

[0062] Главный комплекс гистосовместимости (МНС), также называемый лейкоцитарные антигены человека (HLA) у людей, представляет собой гликопротеины, экспрессируемые на поверхности ядродержащих клеток, которые действуют как белковые сканирующие чипы, обеспечивая понимание состояния здоровья клеток. Они непрерывно пробуют пептиды из нормальных белков клетки-хозяина, раковых клеток, воспаленных клеток и клеток, зараженных бактериями, вирусами и паразитами, и презентуют короткие пептиды на поверхности клеток для распознавания Т-лимфоцитами. Презентированные пептиды также могут быть получены из белков, которые получены вне рамки считывания или из последовательностей, встроенных в интроны, или из белков, трансляция которых инициируется в кодонах, отличных от общепринятого кодона метионина, ATG.

[0063] Существует два класса МНС у мышей и людей, а именно, МНС I и МНС II. МНС I содержит подгруппы классического и неклассического МНС I.

Классический МНС I или HLA-I

[0064] 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 очень полиморфны и содержат более 2735 аллелей HLA-A, 3455 аллелей HLA-B и 2259 аллелей HLA-C. Классический МНС I экспрессируется на поверхности всех ядродержащих клеток и представляет пептиды CD8 Т-лимфоцитам. 30% белков в клеточном аппарате быстро разрушаются и являются первичным субстратом для классической презентации антигена МНС I.

[0065] Для того, чтобы пептид был презентируван классическими молекулами МНС I, белки сначала перерабатываются через общепринятый процессинговый путь (система убиквитин-протеасомы), 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 карман связывания пептидов HLA. Белки, которые способствуют общепринятому пути процессинга, известны под общим названием «механизм процессинга антигена» (АРМ) и включают протеасому, комплекс ТАР, тапазин, аминопептидазу эндоплазматического ретикулума (ERAAP), связывающий иммуноглобулин белок (BiP), кланексин и кальретикулин. Клетки, лишенные субъединиц протеасомы, ТАР1/2, ЕrP57 или кальретикулина, имеют сниженное количество классических молекул МНС I на своей поверхности.

Неклассический МНС I или HLA-I

[0066] Молекулы неклассического МНС I включают HLA-E, HLA-F и HLA-G и имеют ограниченный полиморфизм. Они играют роль в регуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов. Молекулы неклассического МНС I представляют собой пептиды, генерируемые как общепринятым путем процессинга, так и альтернативным путем процессинга в состоянии здоровья и состоянии болезни, и представляют собой новый набор маркеров для нацеливания на состояния болезни (например, рак).

HLA-E

[0067] Молекула неклассического МНС класса I, HLA-E непалиморфна. В природе идентифицировано 13 аллелей HLA-E только с двумя функциональными вариантами, а именно, HLA-E* 0101 и HLA-E*0103. Разница между HLA-E*0101 (HLA-E107R) и *0103 (HLA-E107G) заключается в единственной разнице аминокислот в положении 107, которое находится вне кармана связывания пептида. Подобно классическим молекулам МНС I, HLA-E экспрессируется во всех клетках с ядром, однако, как правило, на более низких уровнях. Экспрессия молекул HLA-E в клетках и тканях в основном повышена во время стресса и заболевания. Таким образом, HLA-E по-разному экспрессируется на клетке в состоянии стресса или больной клетке (например, раковой клетке) по сравнению со здоровой клеткой.

[0068] Была выдвинута гипотеза, что в здоровой клетке HLA-E презентует пептиды, полученные из классических молекул МНС, чтобы либо ингибировать, либо стимулировать активность НК-клеток и субпопуляцию CD8 Т-клеток посредством вовлечения рецепторов CD94/NKG2. В зависимости от конкретного пептида, презентированного HLA-E, комплекс HLA-E задействует либо CD94/NKG2A, либо CD94/NKG2C для ингибирования или активации НК-клеток и субпопуляции CD8 Т-клеток, соответственно.

[0069] Другим сигнальным пептидом, который имеет характеристики, общие с сигнальными пептидами, генерируемыми из классических молекул HLA-I, является сигнальный пептид, генерируемый из неклассических HLA-G. Экспрессия HLA-G в нормальных физиологических условиях строго регулируется, при этом ограниченная экспрессия обнаруживается в относительно небольшом количестве тканей и клеток в организме. HLA-G играет ключевую роль в качестве иммунотолерантной молекулы, и ее экспрессию наблюдают в раковой ткани/клетках. Кроме того, сигнальный пептид из HLA-G процессируется общепринятым путем процессинга антигена и доставляется в эндоплазматический ретикулум пептидным транспортером TAP. В некоторых вариантах осуществления сигнальным пептидом является VMAPRTLFL (SEQ ID NO: 18).

[0070] Экспрессия HLA-E и презентация пептидов у раковых клеток

[0071] Клетки с дефицитом одного или нескольких компонентов АРМ загружают пептиды в молекулы МНС класса I посредством альтернативных путей процессинга, которые не зависят от АРМ-зависимого общепринятого пути процессинга. АРМ-дефицитные клетки не только имеют уменьшенное количество классических молекул МНС I на своей поверхности, но также демонстрируют увеличение плотности молекул HLA-E на клеточной поверхности, а также увеличение репертуара презентируемых пептидов. Альтернативные пути процессинга включаются конститутивно и продуцируют пептиды как в здоровых, так и в больных клетках. Эти пептиды, однако, не презентируются здоровыми клетками, вместо этого они присутствуют только в больных или подвергнутых стрессу клетках. Таким образом, различные репертуары пептидов, генерируемые АРМ-дефектной клеткой, также известные как «Т-клеточные эпитопы, связанные с нарушением процессинга пептидов» (TEIPP), представляют собой новые мишени, уникальные для раковых клеток, и представляют собой идеальные мишени для терапевтической разработки при лечении рака.

[0072] В стрессовом или болезненном состоянии (например, рак) стрессовая или больная клетка (например, раковая клетка) по-разному экспрессирует комплекс, содержащий HLA-E и пептид, полученный из классических молекул МНС или неклассических молекул HLA-G. Комплекс, содержащий HLA-E и пептид, полученный из классической молекулы МНС или неклассической молекулы HLA-G, по-разному экспрессируется в находящейся в стрессе или больной клетке по сравнению со здоровой клеткой. Воздействие на этот комплекс блокирует ингибирующее взаимодействие комплекса с рецепторами NK-клеток и субпопуляции CD8 Т-клеток, тем самым индуцируя иммунный ответ против клеток, экспрессирующих комплекс.

МНС II или HLA-II

[0073] Молекулы МНС II в организме человека включают HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR и включают H-2 I-A и H-2 I-E у мышей. Экспрессия МНС II более ограничена В-клетками, дендритными клетками, макрофагами, активированными Т-клетками и эпителиальными клетками тимуса, и молекулы МНС II презентруют пептиды CD4-лимфоцитам.

Антитела, которые нацелены на комплекс, содержащий неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген

[0074] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны антитела, которые нацелены на комплекс, содержащий неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген. В некоторых вариантах 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 антигенсвязывающую силу антитела. Аминокислотные последовательности VH и VL и CDR обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Антитела

Последовательности моноклонального антитела человека, которое связывается с комплексом, содержащим HLA-E и сигнальные пептиды классического HLA (ABX-0020, 0021, 0022, 0023)		
	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	SEQ ID NO:
CDR1 легкой цепи	QSISSY	1
CDR2 легкой цепи	AAS	2
CDR3 легкой цепи	QQSATYWDM	3
CDR1 тяжелой цепи	GFTFSSYA	4
CDR2 тяжелой цепи	IAYGGGAT	5
CDR3 тяжелой цепи	AKGLSNFDY	6
Вариабельный домен легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISL	7

	QPEDFATYYCQQSATYWDMFGQGTKVEIKR	
Вариабельный домен тяжелой цепи	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQGT LVTVSS	8
Тяжелая цепь (человеческий IgG1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	30
Легкая цепь (каппа человека)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQSATYWDMFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLSTLTLKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	31
Тяжелая цепь (человеческий IgG1) С отсутствием связывания с FcγR, с мутацией LALA (Leu234Ala/Leu235A 1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSTIAYGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV	32

	KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	
Тяжелая цепь (человеческий IgG1) С повышенным связыванием с FcγR, с мутацией DLE (Ser239Asp/Ala330Leu/Ile332Glu)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSTIA YGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	33
Тяжелая цепь (мышинный IgG1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWV RQAPGKGLEWVSTIA YGGGATAYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSNFDYWGQG TLVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVK GYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVPSSPRPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKP CICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKD DPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSEL PIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPK APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMNTNGSYFVYSKLVNQKSNW EAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	34
Легкая цепь (каппа мыши)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCQQSATYWDMFGQGTKVEIKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKID GSERQNGVLNSWTDQDSKDSYSTMSSTLTTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	35

Последовательности моноклонального антитела мыши, связывающегося с CD3		
CDR1 легкой цепи	TGAVTTSNY	9
CDR2 легкой цепи	GTN	10
CDR3 легкой цепи	ALWYSNLWV	11
CDR1 тяжелой цепи	GFTFNTYA	12
CDR2 тяжелой цепи	IRSKYNNYAT	13
CDR3 тяжелой цепи	VRHGNFGNSYVSWFAY	14
Вариабельный домен легкой цепи	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV QEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTI TGAQTEDEAIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	15
Вариабельный домен тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTIS RDDSQCILILQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGTLVTVSS	16

[0075] В некоторых вариантах осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет аффинности связывания с неклассическим HLA-I отдельно. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет аффинности связывания с неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет аффинности связывания с комплексом, содержащим неклассический HLA-I и нерелевантный неоантиген.

[0076] В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательностей в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPRTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах

осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

[0077] В некоторых вариантах осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E, HLA-F, HLA-G или HLA-H. В некоторых вариантах осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E. В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101. В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0103.

[0078] В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E*0101 и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E*0103 и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E*0101 и неоантиген, и с комплексом HLA-E*0103 и неоантигена. В некоторых вариантах осуществления комплекс содержит HLA-E и неоантиген, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL) и SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления комплекс содержит HLA-E и неоантиген, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) и SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

[0079] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мышинное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой верблюжье антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело человека.

[0080] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой однодоменное антитело. В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело представляет собой верблюжье однодоменное антитело.

[0081] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3ε, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультифункциональное антитело.

[0082] В некоторых вариантах осуществления антитело дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. Терапевтическая группа в качестве неограничивающих примеров включает цитотоксин, химиотерапевтическое средство, иммуносупрессор и радиоактивный изотоп. Цитотоксин или цитотоксическое средство включает любое средство, наносящее вред клеткам (например, убивающее их). Неограничивающие примеры включают таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромистый этидий, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубин, даунорубин, дигидроксиантрациндион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол, и пуромицин и аналоги или их гомологи. Подходящие химиотерапевтические средства в качестве неограничивающих примеров включают антиметаболиты (например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, флударабин, 5-фторурацил, декарбазин, гидроксимочевину, азатеprin, гемцитабин и кладрибин), алкилирующие средства (например, мехлоретамин, тиоэпа, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU) и ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфамид, дибромоманнит, стрептозотоцин, митомицин С, и цис-дихлордиамин платину (II) (DDP) (цисплатин), антрациклины (например, даунорубин (ранее дауномицин) и доксорубин), антибиотики (например, дактиномицин (ранее актиномицин), блеомицин, митрамицин, и антрамицин (AMC)) и антимицотические средства (например, винкристин, винбластин, доцетаксел, паклитаксел и винорелбин). Подходящие радиоактивные изотопы в качестве неограничивающих примеров включают, йод-131, иттрий-90 или индий-111. Дополнительные примеры терапевтических групп представляют собой белок или полипептид, обладающий желаемой биологической активностью. Такие белки могут включать, например, ферментативно активный токсин или его активный фрагмент, такой как абрин, рицин А, экзотоксин *Pseudomonas* 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.

[0083] В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген, индуцирует иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку.

Вариабельный домен антитела (VL и VH)

[0084] В настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, характеризующиеся легкой цепью, содержащей вариабельный домен легкой цепи (VL). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат вариабельный домен легкой цепи (VL), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7.

[0085] Дополнительно в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, характеризующиеся тяжелой цепью, содержащей вариабельный домен тяжелой цепи (VH). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 8. В

некоторых вариантах осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

[0086] Также в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, содержащие переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен тяжелой цепи (VH). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат переменный домен легкой цепи (VL), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7, и переменный домен тяжелой цепи (VH), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

Тяжелая цепь и легкая цепь антитела

[0087] В настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, имеющие легкую цепь (LC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

[0088] Дополнительно в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, имеющие тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30.

[0089] Также в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, содержащие легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат LC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30.

[0090] Дополнительно в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, имеющие тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по

меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

[0091] Также в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, содержащие легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат LC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

[0092] Дополнительно в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, имеющие тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

[0093] Также в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, содержащие легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат LC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

[0094] В настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, имеющие легкую цепь (LC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35.

[0095] Дополнительно в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, имеющие тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по

меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

[0096] Также в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, содержащие легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC). В некоторых вариантах осуществления антитела содержат LC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35, и HC, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 35, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

Определяющие комплементарность области (CDR) антитела

[0097] В настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, характеризующиеся легкой цепью, содержащей определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных

последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

[0098] Дополнительно в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, антитела, характеризующиеся тяжелой цепью, содержащей определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

[0099] Также в настоящем документе описаны антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержат определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из

аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

[00100] В некоторых вариантах осуществления антитела селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, и содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100%

идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3.

[00101] В некоторых вариантах осуществления антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6.

[00102] В некоторых вариантах осуществления антитела, которые селективно связываются с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 6.

последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6.

Биспецифические антитела

[00103] В некоторых вариантах осуществления антитела, раскрытые в настоящем документе, представляют собой биспецифические антитела. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела представляют собой привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTEs). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3ε, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR).

[00104] В некоторых вариантах осуществления BiTE содержит антитело к CD3, или его фрагмент, такое как UCHT1, OKT3, F6A, L2K, муромонаб, отеликсизумаб, теплизумаб, визилизумаб, CD3-12, MEM-57, 4D10A6, CD3D или TR66.

[00105] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b)

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

[00106] В некоторых вариантах 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, изложенной 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, изложенной 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00107] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00108] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи

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

[00109] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) 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, изложенной в SEQ ID NO: 7; и 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 15; и 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00110] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00111] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по

меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00112] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, 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, изложенной в SEQ ID NO: 30; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00113] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00114] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00115] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 32; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00116] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий

аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00117] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00118] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 33; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00119] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную

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

[00120] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:35; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00121] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 35; 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, изложенной в SEQ ID NO: 34; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00122] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:35; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100%

идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00123] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00124] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных

последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00125] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00126] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00127] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00128] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

Способы лечения

[00129] В настоящем документе предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающие введение индивидууму антитела, которое селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген, как описано в настоящем документе.

[00130] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой хориокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточная карцинома легких (НМККЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелолейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому мантийных клеток.

[00131] В некоторых вариантах осуществления раковая клетка дифференциально экспрессирует неоантиген. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка дифференциально экспрессирует HLA-E. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка дифференциально экспрессирует комплекс, содержащий HLA-E и неоантиген.

[00132] В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет аффинности связывания с неклассическим HLA-I отдельно. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет аффинности связывания с неоантигеном отдельно. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет аффинности связывания с комплексом, содержащим неклассический HLA-I и нерелевантный неоантиген.

[00133] В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM). В некоторых вариантах осуществления неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2. В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

[00134] В некоторых вариантах осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E, HLA-F, HLA-G или HLA-H. В некоторых вариантах осуществления неклассический HLA-I представляет собой HLA-E. В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0101. В некоторых вариантах осуществления HLA-E представляет собой HLA-E*0103.

[00135] В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E*0101 и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E*0103 и неоантиген. В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E*0101 и неоантиген, и с комплексом из HLA-E*0103 и неоантигена. В некоторых вариантах осуществления комплекс содержит HLA-E и неоантиген, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL) и SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL). В некоторых вариантах осуществления комплекс содержит HLA-E и неоантиген, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) и SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

[00136] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мышинное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой верблюжье антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело человека.

[00137] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой TCR-подобное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой однодоменное антитело. В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело представляет собой верблюжье однодоменное антитело.

[00138] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления BiTE связывается с белком CD3ε, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультифункциональное антитело.

[00139] В некоторых вариантах осуществления антитело дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу. Терапевтическая группа в качестве неограничивающих примеров включает цитотоксин, химиотерапевтическое средство, иммуносупрессор и радиоактивный изотоп. Цитотоксин или цитотоксическое средство включает любое средство, наносящее вред клеткам (например, убивающее их). Неограничивающие примеры включают таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромистый этидий, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубин, даунорубин, дигидроксиантрациндион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол, и пурамицин и аналоги или их гомологи. Подходящие химиотерапевтические средства в качестве неограничивающих примеров включают антиметаболиты (например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, флударабин, 5-фторурацил, декарбазин, гидроксимочевину, азатеprin, гемцитабин и кладрибин), алкилирующие средства (например, мехлоретамин, тиоэпа, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU) и ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфам, дибромоманнит, стрептозотоцин, митомицин С, и цис-дихлордиамин платину (II) (DDP)

цисплатин), антрациклины (например, даунорубицин (ранее дауномицин) и доксорубицин), антибиотики (например, дактиномицин (ранее актиномицин), блеомицин, митрамицин, и антрамицин (АМС)) и антимиотические средства (например, винкристин, винбластин, доцетаксел, паклитаксел и винорелбин). Подходящие радиоактивные изотопы в качестве неограничивающих примеров включают, йод-131, иттрий-90 или индий-111. Дополнительные примеры терапевтических групп представляют собой белок или полипептид, обладающий желаемой биологической активностью. Такие белки могут включать, например, ферментативно активный токсин или его активный фрагмент, такой как абрин, рицин А, экзотоксин *Pseudomonas* 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.

[00140] В некоторых вариантах осуществления селективное связывание антитела с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген, индуцирует иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ).

[00141] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

[00142] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30.

[00143] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30.

[00144] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

[00145] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

[00146] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

[00147] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную

последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

[00148] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35.

[00149] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

[00150] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 35, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35, и HC имеет аминокислотную

последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

[00151] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7.

[00152] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VH имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

[00153] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7 и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7, и

VH имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

[00154] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

[00155] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

[00156] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3 и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В

некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

[00157] В некоторых вариантах осуществления антитело селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, и содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3.

[00158] В некоторых вариантах осуществления антитело, которое селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности,

изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6.

[00159] В некоторых вариантах осуществления антитело, которое селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2

тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6.

[00160] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00161] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (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, изложенной 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, изложенной 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00162] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00163] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (a) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00164] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) варибельный 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, изложенной в SEQ ID NO: 7; и варибельный 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, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) варибельный 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, изложенной в SEQ ID NO: 15; и варибельный 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00165] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) варибельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и варибельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) варибельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; и варибельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00166] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30; и (b) варибельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или варибельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную

последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00167] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 30; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00168] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00169] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70%

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

[00170] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 32; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00171] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00172] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной

последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00173] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 33; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00174] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00175] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в

SEQ ID NO:35; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00176] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 35; 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, изложенной в SEQ ID NO: 34; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00177] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:35; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00178] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00179] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00180] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00181] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00182] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной

последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00183] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00184] Предполагается любой подходящий путь введения для использования со способами, описываемыми в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят путем внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят путем подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят местно. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят системно (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интрадермально, перорально, интраназально, сублингвально). В некоторых вариантах осуществления антитело формулируют в виде мази, лосьона или эмульсии. В некоторых вариантах

осуществления антитело формулируют в виде раствора. В некоторых вариантах осуществления антитело формулируют для местного, перорального, буккального или назального введения.

[00185] В некоторых вариантах осуществления за индивидуумом наблюдают до введения антитела. Выявляют симптомы и оценивают их тяжесть. Антитело, описанное в настоящем документе, вводят отдельно или в комбинации с дополнительными средствами лечения, однократно или многократно с течением времени, как обсуждается в настоящем документе или известно специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления за человеком наблюдают таким образом, чтобы определить эффективность схемы лечения. В некоторых вариантах осуществления схему лечения изменяют в ответ на предварительные результаты лечения, например дозу или частоту лечения, или дозу и частоту изменяют таким образом, чтобы достичь желаемого уровня ответа индивидуума в свете облегчения симптомов, уменьшения побочных эффектов, или комбинации облегчения симптомов и снижения побочных эффектов.

Фармацевтические композиции

[00186] Также в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие (а) антитело, которое селективно связывается с комплексом, содержащим неклассический HLA-I (например, HLA-E) и неоантиген, как описано в настоящем документе, и (b) фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

[00187] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

[00188] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 30. В

некоторых вариантах осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30.

[00189] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30.

[00190] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления НС имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

[00191] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

[00192] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

[00193] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31, и HC имеет аминокислотную

последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

[00194] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35.

[00195] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления HC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

[00196] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь (LC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35, и тяжелую цепь (HC), характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 35, и HC имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления LC имеет аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35, и HC имеет аминокислотную

последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

[00197] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7.

[00198] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VH имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

[00199] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), характеризующийся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 7, и VH имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VL имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7, и

VH имеет аминокислотную последовательность 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

[00200] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

[00201] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

[00202] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В

некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность CDR легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3, и последовательность CDR тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

[00203] В некоторых вариантах осуществления антитело, которое селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, и CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3.

[00204] В некоторых вариантах осуществления антитело, которое селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной

последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6.

[00205] В некоторых вариантах осуществления антитело, которое селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около на 70% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, около 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, изложенной в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит, по меньшей мере, одну из CDR1 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 1, CDR2 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2, CDR3 легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 3, CDR1 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 5, и CDR3 тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6.

[00206] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00207] В некоторых вариантах 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, изложенной 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, изложенной 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00208] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00209] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; и вариабельный домен тяжелой цепи

(VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00210] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (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, изложенной в SEQ ID NO: 7; и 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 15; и 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00211] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; и переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00212] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70%

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

[00213] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 30; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00214] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 30; и (b) переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00215] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной

последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00216] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 32; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00217] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00218] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в

SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00219] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 31; 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, изложенной в SEQ ID NO: 33; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00220] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:31; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16

[00221] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:35; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 70% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00222] В некоторых вариантах 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, изложенной в SEQ ID NO: 35; 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, изложенной в SEQ ID NO: 34; 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, изложенной 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, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00223] В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат (а) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:35; или тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34; и (b) вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15; или вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий

аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

[00224] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00225] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по

меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00226] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00227] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 70% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00228] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных

последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, 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% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00229] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

[00230] В некоторых вариантах осуществления эксципиенты для использования с композициями, описываемыми 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, диэтиленгликоль

моноэтиловый эфир и поверхностно-активное вещество полиоксиэтилен-сорбитанмоноолеат.

[00231] В некоторых вариантах осуществления композиции дополнительно содержат дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство. Химиотерапевтические средства могут включать, среди прочего, цитотоксические средства, антиметаболиты (например, антагонисты фолатов, аналоги пуринов, аналоги пиримидинов и т.д.), ингибиторы топоизомеразы (например, производные камптотецина, антрацендион, антрациклины, эпиподофиллотоксины, хинолиновые алкалоиды и т.д.), средства против микротрубочек (например, таксаны, алкалоиды барвинка), ингибиторы синтеза белка (например, цефалотаксин, производные камптотецина, хинолиновые алкалоиды), алкилирующие средства (например, алкилсульфонаты, этиленимины, азотистый иприт, нитрозомочевины, производные платины, триазены и т.д.), алкалоиды, терпеноиды и ингибиторы киназ.

[00232] В некоторых вариантах осуществления антитело и терапевтическое средство находятся в одном составе. В некоторых вариантах осуществления антитело и терапевтическое средство находятся в разных составах. В некоторых вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем документе применяют до введения другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем документе, применяют одновременно с введением другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем документе, применяют после введения другого терапевтического средства.

[00233] Фармацевтические составы созданы для совместимости с конкретным местным, региональным или системным путем введения или доставки. Таким образом, фармацевтические составы содержат носители, разбавители или эксципиенты, подходящие для введения определенными путями. Конкретными неограничивающими способами введения композиций в настоящем документе являются парентеральное, например, внутривенное, внутриартериальное, интрадермальное, внутримышечное, подкожное, внутривезикулярное, трансдермальное (местное), трансмукозальное, внутривисцеральное, внутриспинальное, внутриглазное, ректальное, пероральное (пищевое) введение, введение через слизистую оболочку и любой другой состав, подходящий для способа лечения или протокола введения.

[00234] 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. В некоторых вариантах осуществления pH регулируют кислотами или основаниями, такими как соляная кислота или гидроксид натрия.

[00235] Фармацевтические составы для инъекций включают в себя водные растворы (если водорастворимые) или дисперсии и порошки для экстемпорального получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буфер (PBS). В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), или их подходящие смеси. Текучесть поддерживается, в некоторых вариантах осуществления, 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. Средства придания изотоничности, например, сахара, полиспирты, такие как маннит или сорбит, или хлорид натрия, в некоторых вариантах осуществления включены в композицию. В некоторых случаях также включено средство, которое замедляет всасывание, например моностеарат алюминия или желатин продлевает всасывание инъекционных композиций.

[00236] Стерильные инъекционные составы получают путем включения активной композиции в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией вышеперечисленных ингредиентов. В основном, дисперсии получают за счет включения активной композиции в стерильный носитель, содержащий основную диспергирующую среду и любые другие ингредиенты. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций, способы получения предусматривают, например, вакуумную сушку и лиофилизацию, в результате которых получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из ранее приготовленного раствора.

[00237] Для трансмукозального или трансдермального введения в составе используют подходящие пенетранты для проникновения через барьер. Такие пенетранты известны в данной области и включают, например, для трансмукозального введения,

детергенты, соли желчных кислот и производные фузидиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления трансмукозальное введение осуществляют с помощью назальных спреев, ингаляционных устройств (например, аспираторов) или суппозиториев. Для трансдермального введения активные соединения формулируют в мази, бальзамы, гели, кремы или пластыри.

[00238] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы получают с носителями, которые защищают от быстрого выведения из организма, например, состав с капельным высвобождением или вещество с временной задержкой, например глицерилмоностеарат или глицерил стеарат. Составы, в некоторых вариантах осуществления, также доставляются с использованием промышленных изделий, таких как имплантаты и микрокапсулированные системы доставки, для обеспечения местной, региональной или системной доставки или контролируемого или пролонгированного высвобождения.

Примеры

[00239] Следующие примеры приведены с целью иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Настоящие примеры, наряду со способами, описаны в настоящем документе для иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления и не предназначены для ограничения объема изобретения. Специалистам в данной области могут встретиться изменения в них и другие виды применения, включенные в сущность изобретения, которая определена объемом формулы изобретения.

Пример 1. Создание антител

[00240] Клон R4 был первично выделен из полусинтетической фаговой библиотеки антител человека. В кратком изложении, это осуществляли следующим образом. Использовали библиотеку фагового дисплея с scFv антитела человека ($1,42 \times 10^9$ клонов), созданную Creative Biolabs (фаговая библиотека HuScL-2), для скрининга 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-AB-0030-Biot) использовали для обеднению и предварительной блокировки с последующим обогащением 50 мкг ABI-V-0025. Коэффициент обогащения фаговой библиотеки составил $2,73 \times 10^6$ (вход фага: 5×10^{11} , выход фага: $1,83 \times 10^5$). Этот способ повторяли для второго раунда биопэннинга с коэффициентом обогащения $4,03 \times 10^2$. Этот способ 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 истощения и предварительной блокировки с последующим обогащением 50 мкг ABI-V-0025 (коэффициент обогащения 44). Из фагового продукта четвертого раунда биопэннинга было отобрано и секвенировано 40 клонов, что позволило выявить одну уникальную последовательность. Этот клон был обозначен как R4 (клон 1) (фиг. 1A-1B). Для определения аффинности антитела R4 его разбавляли в 0,1% BSA, 0,1% Tween20, буфере для разведения/промывки PBS и иммобилизовали на наконечнике биосенсора ForteBio Octet Protein A в концентрации 20 мкг/мл в течение 50 секунд. Наконечники затем промывали в буфере для разведения/промывки в течение 50 секунд. Антитело-связывающую ассоциацию измеряли с использованием шести концентраций (серийные разведения, начиная со 100 мкг/мл в буфере для разведения/промывки) канонического мономерного комплекса 0025-E 01:03 в течение 150 секунд, сразу после чего следовала диссоциация (буфер для разведения/промывки) в течение 150 секунд (фиг. 1C). Равновесную константу диссоциации (КД) для клона R4 (клон 1) определяли как 411 нМ (фиг. 1D).

[00241] *Созревание аффинности R4: Цикл 2.* Чтобы повысить аффинность связывания клона R4 с V-0025, конструкцию scFv R4 клонировали в дрожжевой вектор для создания библиотеки мутантов R4 путем замены двух аминокислот в области CDRH3. В кратком изложении, создавали библиотеку дрожжевого дисплея с использованием компетентных клеток EBY100 дрожжей, которые трансформировали путем инкубации в 100 мМ ацетате лития (LiAc, Sigma) плюс 10 мМ дитиотрейтоле (DTT, Sigma). Электропорацию проводили с использованием GenePulser (BioRad) с 60 OD приготовленных дрожжей на 2 мм кювету (BioRad) в 10 мМ LiAc с 1 мкг клонов scFv и 100 нг pYES3 (ThermoFisher), измененного для включения Aga2 после промотора GAL1 и эпитопной метки 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, Teknova). Эффективность трансформации рассчитывали после инкубации при 30°C в течение 2 суток. Затем отбирали случайные клоны для инсерционного разнообразия с помощью ПЦР. 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 выращиванием дрожжей в течение, по меньшей мере, 20 часов в бульоне CM с галактозой без триптофана и урацила (G-UT, Teknova) с добавлением 0,1% рафинозы (Sigma) (GR-UT).

[00242] Дрожжи окрашивали после первого блокирования при помощи 2% BSA в PBS с 0,05% Твин (блокирующий буфер) в течение от 30 минут до 1 часа при комнатной

температуре с вращением. Затем дрожжи инкубировали с мономерами биотинилированного пептида/комплекса HLA на льду в течение от 30 до 90 минут, в зависимости от концентрации мономеров. Вторичное мечение проводили с помощью стрептавидина PE (ThermoFisher) и эпитопной метки DYKDDDDK Alexa Fluor 488 (R&D Systems) на льду в течение 30 минут. Образцы получали с помощью проточного цитометра LSR II (BD Biosciences) или CytoFLEX S (Beckmen Coulter). Данные получали с использованием программы Flowjo версии 10 или FACSDiva (BD Biosciences).

[00243] Скрининг осуществляли либо с помощью магнитно-активируемой сортировки клеток (MACS), либо с помощью активируемой флуоресценцией сортировки клеток (FACS) с использованием, по меньшей мере, десятикратного покрытия размера библиотеки. Для скрининга MACS дрожжи сначала блокировали при помощи 2% BSA в PBS с 0,05% Твин (блокирующий буфер) в течение от 30 минут до 1 часа при комнатной температуре с вращением. Мономеры биотинилированного пептида/комплекса HLA затем инкубировали на льду в течение 30 минут в концентрации 1 мкМ. Вторичное мечение проводили с использованием микрогранул стрептавидина (Miltenyi Biotec). Меченые дрожжи заливали на колонку MACS на сепараторе MACS (Miltenyi Biotec). Дрожжи, связавшиеся с колонкой, собирали и считали обогащенной популяцией. Для скрининга FACS получали дрожжи, как описано в разделе Проточная цитометрия. Образцы сортировали с использованием FACS Aria II (BD Bioscience). Сортированные дрожжи считали обогащенной популяцией.

[00244] Уникальные клоны scFv идентифицировали путем посева. Через двое суток при 30°C отбирали отдельные колонии и анализировали методом ПЦР. Полноразмерный человеческий IgG1 отобранных клонов получали в клетках Expi293F (ThermoFisher). В кратком изложении, вариабельные области антитела субклонировали в экспрессирующие векторы для млекопитающих с сопоставлением последовательностей константной области легкой цепи каппа человека (pFUSE2ss-CLIg-hK, Invivogen) и константной области IgG1 человека (pFUSEss-CHIg-hG1, Invivogen). Трансфицировали векторами с соотношением легкая цепь:тяжелая цепь 2:3. Антитела очищали с помощью смолы с белком А (Genscript) и подтверждали электрофорезом в восстановительных и невосстановительных условиях.

[00245] Первый раунд отбора проводили с использованием 1 мкМ V-0025. Гейтирование было основано на связывании с родительским клоном (R4); родительский показал 0,11% по отношению к V-0025, тогда как библиотека из цикла 2 показала 1,66%, что указывает на наличие антитела с более высокой аффинностью связывания (фиг. 2А). Во втором раунде отбора использовали 100 нМ V-0025. Библиотека из цикла 2 показала связывание 0,23%, в то время как родительская библиотека показала 0%; не наблюдали

связывания с отрицательным контролем (V-0018) (фиг. 2B). В третьем раунде отбора использовали 10 нМ V-0025, наблюдали связывание 1,05% (рис. 2C). Последний раунд отбора включал K_{off} ; в кратком изложении, V-0025 инкубировали в течение 30 минут при 100 нМ с последующей инкубацией с R4 в полноразмерном формате hIgG1 (R4-IgG1). R4-IgG1 добавляли в концентрации 500 нМ в различные моменты времени, чтобы оно действовало как разбавитель для антител. Таким образом, был проведен последний раунд отбора с использованием давления K_{off} для отбора лучших клонов (фиг. 2D). Для выявления уникальных клонов отдельные колонии отбирали и секвенировали ($n=48$). Было идентифицировано десять уникальных клонов (таблица 2) и их аффинность связывания сравнивали с родительским клоном. Было показано, что из уникальных клонов шесть клонов имеют по крайней мере в 100 раз большее связывание с V-0025 по сравнению с родительским (фиг. 3A-фиг. 3D). Один клон (клон R2A_1) в дополнение к повышенной аффинности связывания также проявлял превосходную селективность и был выбран для дополнительного анализа (фиг. 3E-3G).

Таблица 2. Уникальные клоны и модификации последовательности

Номер	Название	CDRH3
1	Родительский	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	XVXXXXXX
10	oR2A_3	XLXSXXX
11	R3A2	XHXVXXX

[00246] *Характеристика клона R2A_1*. Клон R2A_1 был преобразован из scFv в полноразмерн hIgG1 для тестирования с помощью ИФА и для окрашивания клеток. По данным ИФА, измеряли аффинность около при 20 нМ (данные не показаны), что представляет собой более чем 10-кратное увеличение аффинности по сравнению с родительским клоном R4. Для проверки антигенности 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 нарушено, когда антитело хранили при 37°C в течение 72 часов.

[00247] *Стабилизация клона R2A_1.* Для повышения стабильности R2A_1 в аминокислоты в каркасных областях как в VH, так и в VL внесли несколько изменений. Для VL была модифицирована CDRL2, чтобы соответствовать ее зародышевой линии (IGKV1-39). При этом также удалили N-связанный участок гликозилирования. Для VH в каркасной области 1 был изменен Gln5, чтобы соответствовать зародышевой линии (Leu5). Также в каркасной области 1 был изменен Met18, чтобы соответствовать зародышевой линии (Leu18). Стабилизированный клон был обозначен R4c1 H1-L1. Последовательность scFv вставляли в дрожжи для дрожжевого дисплея и сравнивали с родительским (R2A_1). Несмотря на некоторую потерю аффинности, изменений в специфичности не было (данные не показаны).

[00248] Чтобы получить антитело с большей аффинностью и более широкой специфичностью, получали библиотеку дрожжевого дисплея, основанную на R4c1-H1-L1 и введенных четырех мутациях аминокислот в области CDRL3, что означает, что 44% последовательности CDRL3 потенциально могут быть изменены по сравнению с родительской последовательностью. Как показано на фиг. 5A (R0), очень хорошо видные клоны демонстрировали связывание с мишенью, хотя была выбрана группа, которая имела большее связывание с мишенью, чем родительская. Была проведена сортировка (по R1) с использованием мишени в концентрации 10 нМ с гейтированием для выбора только клонов с большей аффинностью связывания, чем у родителя (фиг. 6A). Библиотеку R1 проверяли на связывание с мишенью, и наблюдали существенное увеличение количества связывающихся клонов с улучшенной аффинностью по сравнению с родительским (фиг. 5A, R1). Для отбора клонов с повышенной аффинностью библиотеку R1 подвергали давлению K_{off} . В кратком изложении, библиотеку инкубировали с 10 нМ мишени. После промывки добавляли 1 мкМ родительского клона в виде полноразмерного IgG1 в течение 15–120 минут, чтобы он действовал как разбавитель антител. Любые дрожжи, все еще демонстрирующие связывание с мишенью, указывают на большую K_{off} по сравнению с родительским клоном. Как показано на фиг. 5B, наблюдали клоны дрожжей, которые сохраняли связывание с мишенью даже после 120 минут с разбавителем антител. Чтобы отобрать эти сильно улучшенные клоны, была проведена окончательная сортировка (по R2) с использованием K_{off} с мишенью с концентрацией 10 нМ и IgG1 из родительского клона с концентрацией 1 мкМ в течение 45 минут, в качестве разбавителя антител, с воротами сортировки, сделанными для сбора только клонов с самой высокой аффинностью (фиг. 6B). После сортировки выделяли и секвенировали отдельные клоны

отдельные клоны (n=60). Был обнаружен 21 уникальный клон (таблица 3) и проверен на связывание с мишенью при концентрации 1 и 0,1 нМ (фиг. 7). Три клон с наилучшим связыванием с мишенью выбирали для дополнительного тестирования (клоны R2-A01, R2-A12, R2-C09, черные стрелки на фиг. 7).

Таблица 3. Уникальные клоны

Клон	CDRL3
Родительский	XXXXXXXXXX
R2-B08	GXXXXXWKM
R2-A03	GXXXXXWLM
R2-C03	GXXXXXWRM
R2-A08	XNXXXXHDV
R2-A01	XNXXXXWEX
R2-A04	XNXXXXWVA
R2-C08	XNXXXXWVV
R2-B07	XXXXCXFRP
R2-A05	XXXXCXXSL
R2-A07	XXXXNXWMP
R2-A10	XXXXSXHTP
R2-A11	XXXXSXWEG
R2-B06	XXXXSXYDV
R2-C04	XXXXXXFTP
R2-B03	XXXXXXWFP
R2-A06	XXXXXXWKC
R2-C02	XXXXXXWWP
R2-C05	XXXXXXYKP
R2-A12	XXSXXXWDM
R2-C09	XNXXXXWEA
R2-D05	XXTXXXFTM

Пример 2. Характеристика трех лучших клонов путем ИФА, FACS и технологии без меток

[00249] Три лучших клон, идентифицированных из дрожжевого дисплея, получали в виде hIgG1 и тестировали на специфичность и аффинность. Из трех протестированных клонов R2-A12 показал наилучшую аффинность и самую широкую специфичность (данные не показаны). R2-A12 получил обозначение ABX0020 и его

производили в клетках CHO с использованием протокола транзientной трансфекции в 1 л с последующей очисткой с помощью аффинной хроматографии с белком А. Чистоту образца оценивали с помощью восстанавливающего (две полосы, представляющие тяжелые и легкие цепи) и невосстанавливающего SDS-PAGE (одна полоса при ~150 кДа) (фиг. 8А) и путем наблюдения одного пика с помощью гель-фильтрационной хроматографии (фиг. 8В). ABX0020 был впервые протестирован против широкого спектра комплексов пептид/HLA. Как показано на фиг. 9А, клон HLA-E 3D12 связывается со всеми комплексами HLA-E, включая пептид-пустой HLA-E. Однако ABX0020 был специфичен для комплексов сигнальный пептид классического HLA/HLA-E (рис. 9В). Он также распознал неклассический HLA, комплекс сигнальный пептид HLA-G/HLA-E. Он не распознал никаких дополнительных комплексов пептид/HLA-E или комплексов пептид/HLA-A2. Не наблюдали перекрестной реактивности с мышинным гомологом HLA-E (Qa1b). Для ИФА высокочистые мономерные комплексы HLA-E 01:03 и HLA-A2 02:01 (разведенные в 0,1% BSA, 0,1% Tween20, буфере для разведения/промывки PBS) иммобилизовали на покрытых нейтравидином микропанельных планшетах при 0,25 мкг/мл в течение одного часа при комнатной температуре. Планшет затем промывали 5× буфером для разведения/промывки. Антитела разбавляли до 1 мкг/мл в буфере для разведения/промывки, инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре и планшет промывали 5× буфером для разведения/промывки. Конъюгат антитела к мышинному антителу и антитела к человеческому антителу с HRP разбавляли 1:5000 буфером для разведения/промывки и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем промывали 5× буфером для разведения/промывки. Субстрат ТМВ добавляли в лунки планшета по 50 мкл/лунку и инкубировали в течение 15 минут. Останавливающий раствор 1N HCl добавляли по 50 мкл/лунку перед чтением планшета при 450 нм оптической плотности.

[00250] Чтобы определить, распознает ли ABX0020 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 применяли в ИФА, как описано выше. Не наблюдали различий между связыванием пептидов в двух аллелях HLA-E: HLA-E*0101 и *0103 (фиг. 10А-10В).

[00251] *Определение аффинности для ABX0020.* Аффинность связывания ABX0020 определяли с использованием технологии без меток (Resonant Sensors, Inc., прибор ResoSens). Равновесная константа диссоциации (КД) оказалась равной 1,87 нМ или более чем в 200 раз выше, чем у клона R4 (фиг. 9С). Способ определения аффинности заключался в следующем. Антитело Thermofisher Capture Select™ Biotin anti-IgG-Fc (Hu)

(разбавленное буфером PBS) иммобилизовали на покрытых нейтравидином микропанельных планшетах Bionetic без меток в концентрации 5 мкг/мл до тех пор, пока связывание не достигло равновесия. Планшет затем отмывали 3× 0,1% BSA, 0,1% Tween20, буфером для разбавления/промыывания PBS. ABX0020 (5 мкг/мл в буфере для разведения/промыывки) захватывали анти-IgG-Fc до тех пор, пока связывание не достигало равновесия. Планшет затем промывали 3× буфером для разведения/промыывки. Мономерный комплекс V-0025 HLA-E 01:03 (серийные разведения, начиная с 5 мкг/мл в буфере для разведения/промыывки) добавляли в лунки и инкубировали в течение 20 минут для определения ассоциации связывания, а сразу после этого проводили диссоциацию (буфер для разведения/промыывки) в течение приблизительно 25 минут. Аффинность связывания рассчитывали с помощью программы Tracedrawer для кинетического анализа.

[00252] Чувствительность обнаружения ABX0020 можно было наблюдать с помощью ИФА. В кратком изложении, мономерный комплекс V-0034 HLA-E 01:03 (серийные разведения, начиная с 2 мкг/мл в 0,1% BSA, 0,1% Tween20, буфер PBS) иммобилизовали на покрытых нейтравидином микропанельных планшетах в течение одного часа при комнатной температуре. Планшет затем промывали 5× буфером для разведения/промыывки. Антитела разбавляли до 1 мкг/мл буфером для разведения/промыывки и затем инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре и затем промывали 5× буфером для разведения/промыывки. Конъюгат антитела к мышинному антителу и антитела к человеческому антителу с HRP разбавляли 1:5000 буфером для разведения/промыывки и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем промывали 5× буфером для разведения/промыывки. Субстрат TMB инкубировали в течение 15 минут при 50 мкл/лунку. Останавливающий раствор 1N HCl добавляли по 50 мкл/лунку и читали планшет при 450 нм оптической плотности. На фиг. 9D, ABX0020 и HLA-E связывались в концентрации 1 мкг/мл и их тестировали против титрования антигена V-0034. Точно так же на фиг. 9E, V-0034 связывался в концентрации 0,25 мкг/мл и его тестировали в сравнении с титрованием ABX0020 и HLA-E с использованием аналогичного протокола ИФА, как описано для фиг. 9D. Для проверки стабильности ABX0020 оставляли при 37°C на 7-14 суток, затем сравнивали с ABX0020, хранившимся при 4°C. ABX0020 разбавляли до 1 мкг/мл мышинной сывороткой, инкубировали при 37°C в течение 7 и 14 суток (контроль при 4°C получали в сыворотке во время тестирования), добавляли в лунки с иммобилизованными мономерными комплексами HLA-E 01:03 и запускали ИФА, как описано выше. Как показано на фиг. 9F, связывание не изменилось, что указывает на хорошую стабильность ABX0020.

[00253] Чтобы дополнительно охарактеризовать специфичность, клетки К-562, трансфицированные для экспрессии HLA-E (K562.E), подвергали воздействию ряда пептидов, а затем тестировали на связывание с HLA-E и ABX0020. Как показано на фиг. 9G, все пептиды показали нагрузку, основанную на увеличении экспрессии HLA-E по сравнению с отсутствием пептида (необработанные). ABX0020 показал специфичность в отношении классического HLA и сигнального пептида HLA-G неклассического HLA, нагруженного на HLA-E, без связывания с тремя дополнительными протестированными пептидами (фиг. 9H). Аланиновое сканирование на основе пептидной последовательности для V-0025 (сигнальный пептид HLA-G) показало, что связывание ABX0020 с комплексом пептид/HLA-E в основном зависит от пептида в положении 8 и положении 9 (фиг. 9I). В целом эти результаты показывают, что ABX0020 проявляет широкую селективность по отношению к последовательностям сигнальных пептидов классического HLA и к последовательности сигнального пептида неклассического HLA-G с высокой аффинностью и стабильностью.

Пример 3. ABX0020 селективно связывается с мишень-положительными линиями раковых клеток

[00254] Для подтверждения специфичности связывания ABX0020 тестировали с рядом линий опухолевых клеток. Поскольку известно, что HLA-E в высокой степени экспрессируется в нормальных трофобластах плаценты, в качестве положительного теста на связывание как HLA-E, так и ABX0020 использовали клеточную линию трофобластической хориокарциномы JEG-3 (фиг. 11A). Чтобы подтвердить ограничение ABX0020 комплексами HLA-E/пептид, связывание тестировали в HLA-E-дефицитной JEG-3 (JEG-3 Eко). Как показано на средней панели фиг. 11A, HLA-E и ABX0020 не могли связываться с клетками JEG-3 Eко. Чтобы подтвердить, что ABX0020 распознает только канонические комплексы пептид/HLA-E, требующие экспрессии TAP, связывание тестировали в клетках JEG-3 с нокаутом Tap-1 (JEG-3 Tap-1ko). Как показано на нижней панели фиг. 11A, все еще присутствует некоторая экспрессия HLA-E без Tap-1, однако ABX0020 не проявляет связывания, что указывает на то, что он распознает только сигнальные пептиды, процессируемые через общепринятый путь, т.е. сигнальные пептиды классического и неклассического HLA I. Точно так же специфичность была показана с использованием клеток К-562 дикого типа (WT), которые не экспрессируют HLA-E, однако, как после нокаута HLA-E наблюдают связывание как HLA-E, так и ABX0020 (фиг. 11B, верхняя и средняя панели). Это связано с тем, что клетки K562.E экспрессируют цитоплазматические уровни эндогенных белков HLA, HLA-A*1101 и HLA-C*w05. Связывание еще больше увеличивается, когда клетки HLA-E+ К-562

подвергаются обработке пептидом V-0025 (рис. 11В, нижняя панель). Исследования загрузки пептидов проводились путем импульсного воздействия на клетки K562.E 2 мкМ пептида в течение периода от 2 часов до ночи перед использованием для окрашивания клеток. Эти данные еще раз иллюстрируют специфичность ABX0020 для клеток HLA-E+.

[00255] Известно, что уровень HLA-E повышается при множестве типов раков. Таким образом, широкий спектр линий раковых клеток анализировали на экспрессию HLA-E и связывание ABX0020. Поскольку HLA-E может активироваться при стрессе или стимуляции клеток, связывание наблюдали как в нестимулированных, так и в IFN γ -стимулированных клетках. На фиг. 11С показаны клеточные линии, которые экспрессируют HLA-E и связывают ABX0020 без стимуляции, однако стимуляция часто увеличивает связывание. Интересно, что все эти клетки были лейкоцитарного происхождения, включая THP-1 (острый миелолейкоз), RPMI 8226 (множественная миелома) и JY-A2 (EBV-трансформированная В-лимфобластная клетка). Клеточные линии, требующие стимуляции для связывания ABX0020, включают COLO 205 (колоректальная аденокарцинома), PANC-1 (эпителиальная карцинома поджелудочной железы), A549-D5 (карцинома легкого) и JVM-2 (EBV-трансформированный лимфобласт) (фиг. 11D). Эти результаты показывают, что ABX0020 можно использовать для борьбы с несколькими типами рака. Клетки K-562, THP-1, RPMI-8226, COLO205, PANC-1, JVM-2 приобретали в ATCC. Клетки K-562, экспрессирующие HLA-E (K562.E), JY-A2 и мутантные клетки JEG3 были получены от Торбальда ван Холла (медицинский центр Лейденского университета). A549-D5 представляли собой клетки A549, полученные от ATCC, которые были изменены для экспрессии HLA-E с использованием технологии Crisper-Cas9 (Applied Stem Cell, CA). В некоторых случаях клеткам требовалась стимуляция в течение ночи с помощью IFN γ (10 нг/мл), чтобы вызвать экспрессию HLA-E.

[00256] Во всех исследованиях связывания клеток клетки блокировали антителом к человеческому CD16 (клон KD1), антителом к человеческому CD32 (клон AT10) и антителом к человеческому CD64 (клон 10.1) (Bio-Rad) или Human TruStain FcX (BioLegend) при комнатной температуре в течение 5-10 минут до окрашивания поверхности ABX0020 или hIgG1 (клон QA16A12, BioLegend) в концентрации 1 мкг/мл или мечеными AF647 ABX0020 или hIgG1, и с HLA-E в PE или PE-Cy7 (клон 3D12, BioLegend) при 4°C в течение 30 минут в 100 мкл. Клетки затем отмывали буфером для окрашивания (PBS с 2 мМ ЭДТА) с последующим окрашиванием вторичным коктейлем, включающим козлий античеловеческое антитело (GAH)/APC (Jackson ImmunoResearch) и краситель для выявления жизнеспособности zombie/aqua (BioLegend). Клетки

инкубировали при 4°C в течение 30 минут в 100 мкл. Клетки дважды отмывали красящим буфером и закрепляли фторфиксом (BioLegend). Образцы получали с использованием проточного цитометра LSR II (BD Biosciences) или CytoFLEX S (Beckmen Coulter). Данные получали с использованием программы Flowjo версии 10 (BD Biosciences).

Пример 4. ABX0020/21/22 улучшает цитотоксичность NK-клеток путем блокирования пути контрольной точки HLA-E:NKG2A

[00257] Рецептор NKG2A в основном экспрессируется на 60% NK-клеток в периферической крови, и сообщалось, что частота NKG2A⁺ NK-клеток достигает 90% в микроокружении опухоли. Первичная задача этих исследований состояла в том, чтобы определить способность ABX0020 и производных ABX0021 и ABX0022 ингибировать ось HLA-E:NKG2A путем связывания с комплексами HLA-E/сигнальный пептид, экспрессируемыми на опухолевых клетках, чтобы активировать уничтожение, опосредованное NK-клетками. Чтобы проверить способность ABX0020 блокировать ингибирующую ось HLA-E/NKG2A, первичные NK-клетки человека культивировали совместно с различными опухолевыми клетками-мишенями в присутствии ABX0020. Кровь от здоровых добровольцев была приобретена у Carter BloodCare. PBMC выделяли центрифугированием в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) или Lymphoprep (StemCell Technologies). Клетки-естественные киллеры (NK) очищали с использованием набора для обогащения NK-клеток человека EasySep (StemCell Technologies).

[00258] Поскольку IgG1 может стимулировать Fc-рецепторы, ABX0020 также тестировали в α-гликозилированном виде (ABX0021) и с повышенной активностью антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) (ABX0022). Как показано на фиг. 12A, после четырехчасового совместного культивирования NK-клеток с клетками JY-A2, стимулированными IFNγ и обработкой пептидами, ABX0020 и ABX0022 были способны значительно увеличить лизис JY-A2 (фиг. 12A) и активировать экспрессию NK CD107a (фиг. 12B). ABX0021 демонстрировал повышенный лизис при тестировании в течение более длительного периода времени. ABX0021-опосредованный лизис как нестимулированных (фиг. 12C), так и IFNγ-стимулированных и обработанных пептидами клеток JY-A2 (фиг. 12D) после 24-часового совместного культивирования. Аналогичные результаты были получены и при использовании клеток K562.E (фиг. 12E). Эффективность ABX0021 по сравнению с ABX0020 и ABX0022 также была очевидна при тестировании с NK-клетками, совместно культивируемыми с нестимулированными клетками RPMI 8226 в течение 24 часов (фиг. 12F). Чтобы показать дозозависимый эффект, ABX0020 и ABX0022 титровали от 10 мкг/мл до 0,1 мкг/мл с NK-клетками,

совместно культивируемыми с клетками JY-A2, стимулированными $\text{IFN}\gamma$ и обработанными пептидами (фиг. 12G). Поскольку ABX0022 был мутирован, чтобы иметь усиленный эффект ADCC, он демонстрировал гораздо больший эффект лизиса и активации (измеренный с помощью CD107a), чем ABX0020, даже при 0,1 мкг/мл (фиг. 12H), однако оба показали значительное улучшение по сравнению с нацеливанием на NKG2A на поверхности NK-клеток.

[00259] Наконец, чтобы протестировать потенциальное синергическое действие семейства ABX0020, использовали ABX0020 и ABX0021 отдельно или в комбинации с цетуксимабом (антитело к EGFR) с NK-клетками, совместно культивируемыми с клетками-мишенями COLO 205. ABX0020 в отдельности демонстрировал большее усиление лизиса по сравнению с ABX0021. ABX0021 был способен действовать в сочетании с цетуксимабом со значительным улучшением лизиса по сравнению с цетуксимабом по отдельности (фиг. 12I).

[00260] Эти результаты показывают, что ABX0020 может способствовать активации NK-клеток и цитотоксичности путем блокирования оси HLA-E:NKG2A. Кроме того, ABX0020 и производные могут действовать через дополнительные пути, в том числе через активность ADCC и в сочетании с дополнительной терапией антителами.

Пример 5. ABX0020 и ABX0021 улучшают уничтожение мишеней, опосредованное антиген-специфическими ЦТЛ, путем блокирования оси HLA-E:NKG2A.

[00261] Инфильтрирующие опухоль CD8^+ Т-клетки усиливают экспрессию ингибирующих рецепторов NKG2A, и подавление Т-клеток, опосредованное этим путем, является обратимым при использовании антител к NKG2A. Кроме того, противоопухолевые ответы опосредуются CD8^+ Т-клетками в мышинных опухолях, лишенных Qa-1b, но не против опухолевых клеток, экспрессирующих Qa-1b. В настоящем документе представлены результаты, свидетельствующие о том, что ABX0020 нарушает ингибирующий путь HLA-E:NKG2A, связываясь с комплексами HLA-E/пептид, чтобы активировать эффекторные функции Т-клеток.

[00262] Для определения ABX0020 в качестве антитела, блокирующего контрольную точку, со способностью усиливать ответы антиген-специфических Т-клеток, специфические для гриппа CD8^+ Т-клетки использовали в анализах совместного культивирования с клетками-мишенями JY-A2 для измерения литической активности Т-клеток. В кратком изложении, клетки JY-A2, экспрессирующие PD-L1, HLA-E и HLA-A2, обрабатывали специфическим пептидом гриппа M1 и цитолитическую активность измеряли в анализе высвобождения Calcein-AM. Т-клеточная линия против M1 гриппа

была предоставлена доктором Торбальдом ван Холлом, в то время как вторая линия ЦТЛ для той же мишени M1/HLA-A2 была приобретена у Astarte Biologics (кат.номер 1039). Перед проведением цитотоксических анализов Т-клетки размножали в течение 10 суток с активатором Т-клеток ImmunoCult CD3/CD28 в среде для размножения Т-клеток ImmunoCult-XF, дополненной рекомбинантным человеческим IL-2 (10 нг/мл) и IL-15 (20 нг/мл) по стандартному протоколу, прилагаемому к среде для размножения Т-клеток ImmunoCult-XF (кат. номер 10981, StemCell Technologies). Клетки JY-A2 стимулировали IFN γ в течение ночи, а затем активировали в течение одного часа пептидом M1 гриппа с последующим окрашиванием Calcein-AM (1,0 мкМ/мл) перед совместным культивированием с CD8⁺ Т-клетками. Совместные культуры инкубировали с антителом к NKG2a, ABX0021, ABX0020 или антителом для изотипического контроля. Специфический лизис рассчитывали в соответствии с формулой [(тестовое высвобождение - спонтанное высвобождение)/(максимальное высвобождение - спонтанное высвобождение)] $\times$ 100. Спонтанное высвобождение представляет собой высвобождение Calcein-AM из клеток-мишеней в среде отдельно, а максимальное высвобождение представляет собой высвобождение Calcein-AM из клеток-мишеней, лизированных в среде с 2% Triton X-100; каждое измерено, по меньшей мере, в трех лунках-повторах. Представленные данные представляют собой частоты лизиса клеток-мишеней JY-A2. Значения р рассчитывали с использованием непарного t-критерия Стьюдента; результаты представлены в виде среднего $\pm$ SD.

[00263] Все статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 8 (GraphPad). Статистическую значимость оценивали с использованием знакового рангового критерия Уилкоксона для сопоставленных пар. Значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

[00264] Как показано на фиг. 13, CD8⁺ Т-клетки в присутствии изотипического контроля (MabCtrl) или без антитела (отсутствие) не демонстрировали значимого лизиса из-за ингибирования Т-клеток посредством взаимодействия с комплексами HLA-E/сигнальный пептид. Напротив, значительное увеличение лизиса клеток-мишеней наблюдали в культуральных лунках при добавлении α NKG2A, ABX0020 или ABX0021. Цитолитическая активность двух разных линий CD8⁺ Т-клеток (фиг. 13) продемонстрировала приблизительно 2-кратное увеличение лизиса клеток-мишеней в присутствии α NKG2A, ABX0020 и ABX0021 по сравнению с MabCtrl и показала приблизительно 4-кратное увеличение лизиса клеток-мишеней в группе контроля без антитела. Не наблюдали различий между донорами для лизиса клеток-мишеней в присутствии ABX0020, ABX0021 (α -гликозилированного) или α NKG2A.

[00265] Эти данные демонстрируют, что путь HLA-E:NKG2A ингибирует цитолитическую активность Т-клеток, и что блокирование этого пути с использованием ABX0020 может обратить подавление и вызвать уничтожение клетки-мишени (опухолевой) CD8⁺ Т-клетками.

Пример 6. Создание биспецифического антитела, способного и активировать Т-клетки и блокировать ось HLA-E:NKG2A для снятия подавления NK и Т-клеток

[00266] ABX0040 конструировали как биспецифическое антитело, способное активировать CD3⁺ Т-клетки и одновременно ингибировать путь контрольной точки HLA-E:NKG2A. ABX0040 получали в виде конструкции Fab-Fc-scFv, содержащей ABX0020 (Fab), связанный с одноцепочечным scFv клона SP34 (мышинное антитело к человеческому CD3e) на негликозилированном (мутация N297D) каркасе IgG1 человека (фиг. 14A). Использовали линкер из 20 аминокислот (GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS) для ковалентного соединения Fab ABX0020 с scFv SP34. ABX0040 получали в транзientно трансфицированной клетке CHO и очищали на аффинной колонке с белком А. Анализ ABX0040 проводили на восстанавливающем геле SDS-PAGE и он показал ожидаемые две полосы при ожидаемой молекулярной массе (25 кДа для легкой цепи ABX0020 и ~55 кДа для ABX0040 без легкой цепи). Более 91% ABX0040 мигрирует в виде одного пика на аналитической колонке эксклюзионной ВЭЖХ (фиг. 14B).

[00267] Аффинность связывания ABX0040 определяли с использованием анализа без меток (прибор ResoSens, Resonant Sensors, Inc). В кратком изложении, мономерный комплекс V-0025 HLA-E 01:03 (разбавленный 0,1% BSA, 0,1% Tween20, буфером PBS) иммобилизовали на покрытых нейтравидином микропанельных планшетах Bionetic без меток при концентрации 5 мкг/мл, пока связывание не достигнет равновесия. Планшет затем промывали буфером для 3× разведения/промывки. Оценивали связывающую ассоциацию ABX0040 (серийные разведения, начиная с 10 мкг/мл в буфере для разведения/промывки) в течение приблизительно 20 минут и сразу же проводили диссоциацию (буфер для разбавления/промывания) в течение приблизительно 15 минут. Аффинность связывания рассчитывали программы для кинетического анализа Tracedrawer. В результате выявлена равновесная константа диссоциации, равная 1,57 нМ (фиг. 15).

[00268] *Связывающие свойства ABX0040.* Сначала было подтверждено связывание ABX0040 с опухолевыми клетками-мишенями. Как показано на фиг. 16, ABX0040 связывается с клетками дикого типа (WT) JEG3 аналогично родительскому клону (ABX0023). Это связывание ограничено по HLA-E, поскольку клетки JEG3 с нокаутом HLA-E не проявляют связывания с ABX0040 (фиг. 16A-B). Это подтверждали с

использованием клеток THP-1, стимулированных в течение ночи с помощью $IFN\gamma$, для повышения экспрессии HLA-E (фиг. 17). Связывание с Т-клетками в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMС) использовали для подтверждения наличия анти-CD3-плеча (фиг. 18А-Е). Клеточные линии JEG3, THP-1, K-562 и RPMI 8226 были приобретены в АТСС. Клетки K-562, экспрессирующие HLA-E, и клетки JEG3 с нокаутом HLA-E были получены от доктора Торбальда ван Холла (Leiden University Medical Center, Netherlands). Клетки культивировали согласно рекомендациям поставщика. Для связывания клеток клетки блокировали антителом к человеческому CD16 (клон KD1), антителом к человеческому CD32 (клон AT10) и антителом к человеческому CD64 (клон 10.1) (Bio-Rad) или Human TruStain FcX (BioLegend). при комнатной температуре в течение 5-10 минут до окрашивания поверхности немеченым антителом в концентрации 1 мкг/мл или антителом, меченым AF647, и HLA-E/PE-Cy7 (клон 3D12, BioLegend) при 4°C в течение 30 минут в 50-100 мкл. Клетки затем отмывали буфером для окрашивания (PBS с 2 mM ЭДТА) с последующим добавлением коктейля для вторичного окрашивания, содержащего козлиное антитело для человека или мыши/AF647 (при использовании немеченого антитела, Jackson ImmunoResearch) и краситель для выявления жизнеспособности zombie/aqua (BioLegend). Клетки инкубировали при 4°C в течение 30 минут в 50 мкл. Клетки дважды отмывали красящим буфером и закрепляли фторфиксом (BioLegend). Образцы получали с использованием CytoFLEX S (Beckmen Coulter). Данные получали с использованием программы FlowJo версии 10 (BD Biosciences).

[00269] *ABX0040 усиливает мишень-специфическую цитотоксичность первичных ЦТЛ.* Для оценки активности ABX0040 первичные ЦТЛ человека культивировали совместно с родительским K562 (HLA-E-отрицательным) или K562.E (HLA-E-положительным) и тестировали с титрованием ABX0040. Как показано на фиг. 19А, ABX0040 индуцирует дозозависимую цитотоксичность мишень-специфическим образом; HLA-E-отрицательная клетка (родительская K562) не была затронута. ABX0040 также индуцировал экспрессию CD107a (24 часа) (фиг. 19В) и $IFN\gamma$ (48 часов) (фиг. 19С) в $CD8^+$ Т-клетках, культивируемых с мишень-поположительными опухолевыми клетками.

[00270] Эти результаты подтверждали с использованием клеток THP-1 (данные связывания показаны на фиг. 17). После 48-часового совместного культивирования ABX040 индуцировал цитотоксичность дозозависимым образом (фиг. 20А). ABX0040 также был способен индуцировать активацию $CD8^+$ Т-клеток, как показано дозозависимой индукцией CD25, CD107a, перфорины и $IFN\gamma$ (фиг. 20В-Е). Эти результаты показывают, что ABX0040 может усиливать лизис опухолевых клеток с помощью $CD8^+$ Т-клеток мишень-специфическим образом.

[00271] Для проведения анализов активации Т-клеток *in vitro* кровь здоровых добровольцев получали от Carter BloodCare (Arlington, TX). PBMC выделяли центрифугированием в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) или Lymphoprep (StemCell Technologies). CD8⁺ Т-клетки очищали с помощью набора для обогащения CD8⁺ Т-клеток человека EasySep (StemCell Technologies). Обогащенные CD8⁺ Т-клетки человека (ЦТЛ) оставляли на ночь при концентрации 1×10^6 /мл. Клетки-мишени метили CFSE (ThermoFisher) и добавляли к оставшимся ЦТЛ в соотношении 10:1 (Э:Т). В качестве положительного контроля использовали стимуляцию CD3/CD28 (ImmunoCult human CD3/CD28 T cell activator, StemCell Technologies). В последние 4 часа культивирования во все лунки добавляли монензин и антитело к человеческому CD107a/BV421 (BioLegend). Клетки собирали, начиная с 24 часов до 48 часов. Клетки окрашивали антителом к человеческому CD8/APC (BioLegend), антителом к человеческому CD25/PE-Cy7 (Tonbo) и маркером жизнеспособности Zombie/Aqua (BioLegend). Для внутриклеточного окрашивания клетки фиксировали и пермеабелизировали раствором BD Cytofix/cytoperm (BD) и окрашивали антителом к человеческому перфोरину/PerCP-Cy5.5 (BioLegend) и антителом к человеческому IFN γ /PE-Dazzle 594 (BioLegend). Образцы получали с использованием CytoFLEX S (Beckmen Coulter). Данные получали при помощи программы FlowJo версии 10 (BD Biosciences).

[00272] Поскольку было показано, что родительское антитело (ABX0021) действует как блокатор контрольных точек на оси HLA-E/NKG2A, оценивали активность ABX0040 по блокированию контрольных точек. Как показано на фиг. 21А-В, как ABX0040, так и ABX0021 повышают цитотоксичность НК-клеток, совместно культивируемых с клетками K562.E и RPMI 8226. НК-клетки, используемые для этих анализов, очищали с использованием набора для обогащения НК-клеток человека EasySep (StemCell Technologies). Анализы проводили с использованием НК-клеток человека, инкубированных в концентрации 1×10^6 /мл с IL-2 (R&D systems). После стимуляции в течение ночи добавляли меченные CFSE (Thermo Fisher) клетки-мишени в соотношении 3:1 (Е:Т). Антитела использовали в концентрации 10 мкг/мл. Супернатант тестировали на лактатдегидрогеназу (LDH, Roche). Планшет считывали при 450 нМ с помощью спектрофотометра BioTek Synergy 2 для чтения планшетов (Agilent). Эти результаты показывают, что ABX0040 может действовать как блокатор контрольных точек на НК-клетках в дополнение к повышению цитотоксичности CD8⁺ Т-клеток.

Таблица 4. Список комплексов пептид/HLA

Пептидное	Пептидн	Последоват	Комплекс	Исходный ген
-----------	---------	------------	----------	--------------

семейство	ый ID	ельность	HLA	
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	VMAPRTLLL	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-Cw7*08:09
	V-0044	VMAPRTLVL	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	VMPPRTLLL	HLA-E	HLA-A*80
	V-0046	VTAPRTLVL	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, HLA-G*01
Дополнительный	LL-001	VTVPGPSL	HLA-E	PIP5K1A и PSMD4-подобный (псевдоген)

	LL-002	SLLEKSLG L	HLA-E	Цепь В эукариотического фактора 1 элонгации трансляции эпислон 1
	V-0013	ILSPTVVSI	HLA-E	KIF11
	V-0038	QMRPVSRV L	HLA-E	Hsp60
	P-0550	RAARLPPL L	HLA-E	PODXL2
	0002-A2	SLLQHLIGL	HLA-E	PRAME
	0003-A2	KLQCVDLH V	HLA-E	KLK3
	V-0018	YLLPAIVHI	HLA-E	DDX17
Мышиный аналог	Qdm-Qalb	AMAPRTLL L	Qa-1(b)	Qdm

Пример 7 ABX0023 не связывается с иммунными клетками на периферии

[00273] Чтобы протестировать связывание ABX0023 с иммунными клетками, иммунные клетки выделяли, культивировали, окрашивали и оценивали с помощью проточной цитометрии, как описано ниже.

Первичные клетки человека

[00274] Кровь здоровых добровольцев получали от Carter BloodCare. PBMC выделяли центрифугированием в градиенте плотности с использованием Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare) или Lymphoprep (StemCell Technologies). Совкупность Т-клеток очищали с помощью набора для выделения Т-клеток человека EasySep (StemCell Technologies). Клетки-естественные киллеры (NK) очищали с использованием набора для обогащения NK-клеток человека EasySep (StemCell Technologies). Нейтрофилы очищали с помощью набора для прямого выделения нейтрофилов человека EasySep (StemCell Technologies). Эозинофилы очищали с помощью набора для прямого выделения эозинофилов человека EasySep (StemCell Technologies). Дендритные клетки (ДК) очищали с помощью набора для предварительного обогащения совокупности ДК человека EasySep (StemCell Technologies). Моноциты (МО) очищали с использованием либо набора для выделения моноцитов человека EasySep, либо набора для обогащения моноцитов человека EasySep без истощения CD16 (оба от StemCell Technologies). Тромбоциты обогащали во время обработки PBMC путем сбора супернатанта после отмывки PBMC после разделения в градиенте плотности.

[00275] При стимуляции в течение ночи с помощью IFN γ PBMC культивировали в количестве 1×10^6 клеток/мл в среде RPMI-640 (ATCC) с добавлением 1% пенициллин-стрептомицина, буфера HEPES, 2 mM L-глутамина, 1% заменимых аминокислот, пирувата натрия и 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Millipore Sigma). IFN γ вводили в дозе 10 мкг/мл по сравнению с PBMC без IFN γ .

Клеточные линии

[00276] Клетки HT-1376, SKBR3, SU.86.86, RPMI-8226, THP-1, OVCAR3, LNCaP, NCI-H1355, COLO205, PANC-1, HCT-116, A549 и JEG-3 были получены от ATCC. Клетки NCC-STC-K140 и RCC-10RGB были приобретены у Sekisui XenoTech. Клетки SNU-899 были получены из Корейского банка клеточных линий. Клетки OCI-AML3 были получены от DSMZ. Клетки JEG-3 HLA-EKO и Tap1KO, и OCI-AML3 HLA-EKO были приобретены у профессора Торбальда ван Холла. Некоторые клетки стимулировали в течение 24 часов с помощью IFN γ (10 мкг/мл).

Дифференцировка макрофагов

[00277] Макрофаги получали путем культивирования моноцитов в среде для макрофагов Immunocult-SF с добавлением 5 мкг/мл M-CSF (StemCell Technologies). Дополнительную среду добавляли на сутки 4. Макрофаги M0 активировали на сутки 6, используя LPS (10 нг/мл) и IFN γ (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 M1-макрофагов и 2,5 mM ЭДТА для M2a-макрофагов.

Проточная цитометрия

[00278] ABX0023, mIgG1 и MEM-E/02 метили AlexaFluor 647 (AF647) с использованием набора SiteClick Antibody Azido Modification и набора для алкинового мечения антител Click-iT AF647 sDIBO (Thermo Fisher Scientific).

[00279] Для связывания клеток с использованием немеченых антител клетки окрашивали с помощью ABX0023, ABX0020, изотипа IgG1 мыши (MOPC-21, BioLegend), изотипа IgG1 человека (QA16A12, BioLegend), 3D12 (BioLegend) или MEM-E/02 (BioRad) от 1 до 5 мкг/мл при 4°C в течение 30 минут в 100 мкл. Клетки затем промывали буфером для окрашивания (PBS с 2 mM ЭДТА) с последующим окрашиванием вторичным коктейлем, включающим козлий античеловеческое антитело/AF647 (Jackson ImmunoResearch) или козлий антимышиное антитело/AF647 (Thermo Fisher Scientific) и краситель для выявления жизнеспособности zombie/aqua (BioLegend). Клетки инкубировали при 4°C в течение 30 минут в 100 мкл. Клетки дважды отмывали красящим буфером и оставляли в 100 мкл красящего буфера. Для связывания клеток с

использованием меченого антитела клетки инкубировали с коктейлем окрашивающих антител при 4°C в течение 30 минут в 100 мкл с последующим двукратным отмыванием окрашивающим буфером и оставлением в 100 мкл окрашивающего буфера. Для некоторых клеток требуется блокирование Fc-рецепторов перед окрашиванием путем инкубации в течение 5-10 минут при комнатной температуре с блокирующим раствором Human TruStain FcX Fc- (BioLegend). Если клетки не удалось получить в те же сутки, что и окрашивание, их фиксировали с помощью 100 мкл буфера фторфикс (BioLegend). Образцы были получены с использованием CytoFLEX S (Beckmen Coulter). Данные получены с использованием программы Flowjo версии 10 (BD Biosciences).

[00280] Анти-HLA-E(3D12)/PE-Cy7, анти-CD3(HIT3a)/APC-Cy7, анти-CD4(RPAT4)/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-CD56(5.1H11)/AF700, анти-Siglec-8(7C9)/PE и анти-HLA-A,B,C (W6/32)/AF488 приобретали у BioLegend. Анти-CD56(B159)/PE-CF594 приобретали у BD BioScience. Анти-CD3(HIT3a)/FITC и анти-CD4(OKT4)/PE приобретали у Tonbo Biosciences.

[00281] Поскольку известно, что иммунные клетки экспрессируют HLA-E и классический HLA типа I, их тестировали на связывание с ABX0023. В то время как все субпопуляции иммунных клеток, кроме тромбоцитов и ДК, экспрессируют HLA-E, только NK-клетки, моноциты (МО) и макрофаги, происходящие из МО, демонстрируют связывание с ABX0023 (фиг. 22), однако это может зависеть от донора. Поскольку HLA-E может активироваться при стрессе или стимуляции клеток, связывание ABX0023 с РВМС тестировали со стимуляцией IFN γ и без нее. В то время как 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 (специфическая тяжелая цепь), усиливал связывание; не было изменений в связывании ABX0023 (фиг. 23). Эти данные указывают на то, что ABX0023 будет иметь незначительную нецелевую активность в отношении иммунных клеток на периферии, если вообще таковая будет присутствовать.

Пример 8 Для связывания ABX0023 необходима экспрессия HLA-E и классического HLA типа I

[00282] Чтобы идентифицировать линии опухолевых клеток, которые связываются с ABX0023, различные клеточные линии анализировали на предмет экспрессии HLA-E и HLA-A,B,C (классический HLA типа I). Наблюдали два типа клеточных линий: клеточные линии, связывающие ABX0023 без стимуляции (фиг. 24 и 25), и клеточные линии, требующие стимуляции IFN γ для связывания ABX0023 (фиг. 26). Клеточные линии,

которые связываются с ABX0023 без стимуляции (фиг. 24), демонстрируют увеличение связывания ABX0023 при стимуляции IFN γ (фиг. 25). Интересно, что некоторые клеточные линии экспрессируют высокие уровни как HLA-E, так и HLA-A,B,C, но не обнаруживают никакого связывания ABX0023 без стимуляции (фиг. 26).

[00283] Селективность HLA-E проверяли путем тестирования линии опухолевых клеток, которые экспрессируют классический HLA типа I, но не HLA-E (фиг. 27). Дополнительная селективность ABX0020/23 к комплексам HLA-E подтверждали тестированием изогенных клеточных линий. Как показано на средней панели фиг. 28A, HLA-E и ABX0020/23 не могли связываться с клетками JEG-3 Еко. Чтобы подтвердить, что ABX0020/23 распознает только канонические комплексы пептид/HLA-E, требующие экспрессии TAP, связывание тестировали на клетках JEG-3 с нокаутом Tap-1 (JEG-3 Tap-1ko). Как показано на правой панели фиг. 28A, все еще присутствует некоторая экспрессия HLA-E без Tap-1, однако ABX0020/23 не проявляет связывания, что указывает на то, что он распознает только пептиды, процессируемые классическим путем, т.е. классические и неклассические HLA-пептиды. Аналогичные результаты наблюдали при использовании HLA-E-дефицитной OCI-AML3 (фиг. 28B).

Пример 9 Валидация протокола окрашивания с использованием блоков замороженных клеток

[00284] Для анализа иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания образцов тканей ИГХ-окрашивание тестировали на блоках замороженных клеток. Блоки замороженной ткани человека (опухоль и нормальная прилегающая ткань (NAT)) приобретали у ProteoGenex (Inglewood, CA) и погружали в реагент OCT. Образцы были сделаны на микротоме-криостате и помещены на предметные стекла. Иммуногистохимическое (ИГС) окрашивание проводили в NovoVita Histopath Laboratory, LLC (Cambridge, MA). В кратком изложении, предметные стекла с замороженной тканью сушили на воздухе в течение 20 минут, а затем смачивали и загружали на ультра-инструмент Ventana XT Discovery (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ). Затем стекла промывали 1× буфером Ventana Reaction (кат.№ 950-300) перед обработкой ингибитором пероксидазы CM (Ventana) в течение 12 минут для блокирования эндогенной пероксидазы. После промывания 1× буфером Ventana Reaction стекла нагревали до 37°C и инкубировали с 2,25 мкг/мл первичного антитела (анти-HLA-E (MEM-E/02, AbCam), мышинным изотипическим контролем IgG1 или ABX-0023) в течение 60 минут. Стекла промывали 3 раза буфером Ventana Reaction и инкубировали с рабочим раствором FineFix (Milestone, Kalamazoo, MI, кат.№ 70147WG) в течение 4 минут (этап после фиксации) и промывали 3 раза. Антимышиное антитело Discovery HQ (Ventana, кат.№ 760-4814)

наносили на предметные стекла в течение 24 минут, промывали 3 раза с использованием буфера Ventana Reaction. Одну каплю DISC anti-HQ HRP (Ventana, кат.№ 760-4820) наносили на предметные стекла, инкубировали в течение 24 минут и промывали 3 раза буфером Ventana Reaction. Затем на предметные стекла наносили одну каплю набора Discovery ChromoMap DAB (Ventana, кат.№ 760-159) и одну каплю CM H₂O₂ (Ventana), инкубировали в течение 8 минут с последующим промыванием 3× буфером Ventana Reaction. Затем на предметные стекла наносили одну каплю меди CM (Ventana), инкубировали в течение 4 минут с последующим 3-кратным промыванием буфером Ventana Reaction перед нанесением одной капли гематоксилина (контрастное окрашивание) на предметное стекло в течение 12 минут. После промывания (2 раза) буфером Ventana Reaction наносили одну каплю реагента Blueing Reagent (пост-контрастное окрашивание) и через 8 мин предметные стекла дважды промывали буфером Ventana Reaction. Затем предметные стекла извлекали из Ventana XT, промывали средством для мытья посуды и обрабатывали спиртом и ксилолом для дегидратации. Покровное стекло добавляли к предметным стеклам, и предметные стекла считывали на приборе Discovery Ultra.

[00285] ABX0023 (ABX0020 заменен на IgG1 мыши), антитело к HLA-E (MEM-E/02) и контрольное изотипическое мышиное антитело IgG1 использовали в концентрации 2,25 мкг/мл для окрашенных блоков клеток K562 или клеток K562, трансфицированных HLA-E (K562.E) и активированных в течение 2 часов с 20 мкг/мл пептида V-0025 (VMPRTLFL) (фиг. 29). Изображения показывают, что ABX-0023 сильно окрашивает (3+++ из 3) K562.E с воздействием пептида V-0025, но не клетки K562 (-). Эти данные показывают, что ABX-0023 избирательно связывается с клетками, презентующими HLA-E/V-0025, и подтверждают протокол окрашивания иммуногистохимией (ИГХ).

Пример 10 Окрашивание ткани положительного контроля

[00286] Свежезамороженную ткань плаценты человека использовали в качестве положительного контроля для ABX-0023. Хорошо известно, что клетки трофобласта экспрессируют как HLA-E, так и некоторые классические HLA I, а также HLA-C и HLA-G. Таким образом, окрашивание ABX-0023 было ожидаемым в плацентарной ткани. На фиг. 30, ABX-0023 демонстрирует сильное (от 2++ до 3+++) окрашивание клеток трофобласта в ткани плаценты и демонстрирует, что HLA-E⁺-пептиды с канонической лидерной последовательностью присутствуют на поверхности клеток трофобласта.

Пример 11 ABX-0023 окрашивает ткань опухоли головы и шеи

[00287] Для оценки избирательности связывания мишени ABX-0023 в тканях опухоли головы и шеи ткань окрашивали и анализировали, как описано ниже. Фиг. 31

представляет собой репрезентативное изображение окрашивания ABX-0023 замороженной опухолевой ткани, взятой у пациента с головы и шеи. На левой панели фиг. 31А показано сильное окрашивание опухолевых клеток антителом к HLA-E (клон MEM-E/02). На этой же панели показано окрашивание участка стромы антителом MEM-E/02. На правой панели показано окрашивание опухолевой ткани антителами ABX-0023. Строма опухоли имеет сильное окрашивание (3+++), в то время как опухолевые клетки окрашиваются от слабой до умеренной степени. Изображения показывают, что мишень, HLA-E + лидерная последовательность из классического HLA класса I или неклассического HLA-G, присутствует в опухолевой ткани пациентов с раком головы и шеи. На фиг. 31В показано изображение нормальной прилегающей ткани (NAT), окрашенной MEM-E/02 (слева) и ABX0023 (справа). Следует заметить, что эпителий NAT является положительным в отношении экспрессии HLA-E (слева), однако отсутствие окрашивания ABX-0023 указывает на отсутствие комплекса HLA-E/пептид в эпителии NAT (справа).

Пример 12 ABX-0023 окрашивает опухолевую ткань аденокарциномы толстой кишки

[00288] Для оценки избирательности связывания мишени ABX-0023 в опухолевых тканях аденокарциномы толстой кишки ткань окрашивали и анализировали, как описано ниже. Репрезентативное изображение показывает свежемороженную ткань аденокарциномы толстой кишки человека, окрашенную антителом к HLA-E (слева; 10-кратное увеличение) или ABX-0023 (справа; 10-кратное увеличение). На фиг. 32А показана экспрессия HLA-E как в области опухоли, так и в области стромы (слева) и комплексы HLA-E/лидерная последовательность, обнаруживаемые как в области опухоли (2++), так и в области стромы (3+++). На фиг. 32В показано, что ABX-0023 не окрашивает нормальную ткань толстой кишки и слабо окрашивает (1+) ткань слизистой оболочки.

Пример 13 ABX-0023 окрашивает ткань плоскоклеточной карциномы легкого

[00289] Для оценки избирательности связывания мишени ABX-0023 в ткани плоскоклеточной карциномы легкого ткань окрашивали и анализировали, как описано ниже. Репрезентативное изображение показывает свежемороженную ткань плоскоклеточной карциномы легкого, окрашенную антителом к HLA-E (слева, вверху, 10-кратное увеличение) или ABX-0023 (справа, 10-кратное увеличение). На фиг. 33А показано окрашивание опухоли и стромы либо антителом к HLA-E (2++), либо ABX-0023 (от 1+ до 2++), что указывает на HLA-E и комплекс HLA-E/последовательность лидерного пептида в раке легких. На Фиг. 33В показано, что ABX-0023 не окрашивает нормальную прилегающую ткань легкого, что указывает на то, что HLA-E, нагруженный

последовательностями лидерных пептидов из классического HLA I или неклассического HLA, не присутствует в нормальной ткани легкого.

Пример 14 Конкурентный анализ демонстрирует, что связывание ABX-0023 является специфическим по отношению к HLA-E, нагруженному последовательностями лидерных пептидов

[00290] Для оценки селективности связывания мишени ABX-0023 в опухолевой ткани свежемороженные срезы из ткани рака толстой кишки окрашивали ABX-0023. Верхняя панель на фиг. 34 показывает окрашивание ABX-0023 как опухоли, так и стромы в ткани аденокарциномы толстой кишки. На нижней левой панели фиг. 34, окрашивание опухолевой ткани ABX-0023 заблокировано после смешивания с 20 мкг/мл комплекса HLA-E/пептид V-0025 (VMAPRTLFL). Напротив, на правой нижней панели фиг. 34 показано, что ABX-0023 сохраняет окрашивание опухолевой ткани в присутствии комплекса HLA-E/контрольный пептид P-0550.

Пример 15. Определение выживаемости и функции NK у трансгенных по IL-15 человека мышей NOG

[00291] Гетеродимерный рецептор А группы 2 CD94/NK (NKG2A) представляет собой один из наиболее известных ингибирующих рецепторов клеток-естественных киллеров (NK). Связывание лиганда, HLA-E, содержащего последовательности лидерных пептидов классического HLA класса I или HLA-G, с NKG2A, передает ингибирующий сигнал через два мотива ингибирования ингибирующего иммунного рецептора на основе тирозина, подавляя секрецию цитокинов и цитотоксичность у NK-клеток и CD8⁺ Т-клеток. Чтобы оценить терапевтический эффект ABX0020/21/22 *in vivo*, NK-клетки человека выделяли из лейкоцитарного слоя или из лейкопаков с использованием набора для обогащения NK-клеток человека EasySep™ (протокол селекции стволовых клеток). Донорские NK-клетки окрашивали для выявления экспрессии рецепторов NKG2A с помощью мышиного антитела к человеческому NKG2A (клон Z199, Beckman Coulter), и экспрессия рецепторов NKG2A колебалась в среднем от 20% до 60%. Поскольку NK-клетки человека не выживают длительно в мышах без добавления цитокинов IL-2 или IL-15, выбирали трансгенную мышь NOG, экспрессирующую IL-15 человека, (Taconic), и инъецировали 1×10⁶ свежевыделенных NK-клеток человека через хвостовую вену. У мышей брали кровь через 2 недели после инъекции и окрашивали клетки панелью антител, которая включала антитело к NKG2A, и анализировали. 79,4% NK-клеток от донора 1 представляли собой NKG2A⁺CD56⁺CD16⁺, а среди NK-клеток, полученных от мышей через две недели после инъекции, частота NKG2A⁺ NK-клеток увеличилась до 92,3%. NK-клетки от донора 2 представляли собой 73,7% NKG2A⁺ до инъекции мышам и

частота повысилась до 88,7% NKG2A⁺ NK-клеток через две недели после инъекции. Мышей наблюдали в течение 8 недель после инъекции, и было обнаружено, что среди NK-клеток NKG2A⁺ поддерживается частота NKG2A⁺ на уровне ~90%. Печень и селезенка также показали значительное присутствие NKG2A⁺ NK-клеток.

Пример 16. Валидация ABX0020/21/22 *in vivo* с использованием мышей NOG, трансгенных по IL-15 человека, и линий опухолевых клеток человека

[00292] Как показано на фиг. 24, многие линии опухолевых клеток конститутивно экспрессируют HLA-E, нагруженный последовательностями лидерных пептидов, как показано окрашиванием ABX0023. Чтобы оценить блокирующую активность ABX0020/21/22, мышам NOG, трансгенным по IL-15 человека, можно инъектировать один миллион свежeweделенных NK-клеток человека посредством инъекции в хвостовую вену. Через две недели после инъекции можно инъектировать подкожно в бок мыши 1×10^6 опухолевых клеток (т.е. NCC-STC-K140, SKBR3, SU86.86). Лечение можно проводить внутрибрюшинно (в/б) ABX0020/21/22 (10 мг/кг) и начинать, когда средний объем опухоли достигает 100 мм³ (сутки 0). Дополнительные 5 доз антителотерапии можно вводить внутрибрюшинно каждые третьи сутки до суток 15. Мышей можно взвешивать, а опухоли измерять 2 раза в неделю с помощью цифровых штангенциркулей. Регистрируемой информацией может быть ингибирование роста опухоли.

В другом примере, острая миелогенная клеточная линия, OCI-AML3-люцифераза может быть введена через хвостовую вену мышам NOG, трансгенным по IL-15 человека, через две недели после получения одного миллиона NK-клеток человека. Лечение ABX0020/21/22 (10 мг/кг) можно проводить внутрибрюшинно (в/б) и начинать, когда средний объем опухоли достигнет 100 мм³ (сутки 0). Дополнительные 5 доз антителотерапии можно вводить внутрибрюшинно каждые третьи сутки до суток 15. Еженедельные измерения биolumинесценции можно проводить с помощью системы оптической визуализации IVIS (Perkin Elmer). Можно захватывать изображения, отображать данные в виде фотонов/секунд и анализировать. Дополнительно мышей можно взвешивать 2 раза в неделю.

[00293] Хотя предварительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалистам в данной области могут встречаться многочисленные вариации, изменения и замены, не отступающие от сущности изобретения. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления, описываемым в настоящем документе. Следует понимать, что следующие пункты формулы изобретения

определяют объем изобретения и предполагается, что они охватывают способы и структуры в объеме этих пунктов формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-11, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

13. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-12, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

14. Моноклональное антитело по п. 13, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

15. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-14, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL), или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

16. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-15, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

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

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

(a) HLA-E*0101 и неоантиген;

(b) HLA-E*0103 и неоантиген; или

(с) HLA-E*0101 и неоантиген, и HLA-E*0103 и неоантиген.

19. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-18, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышинное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

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

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

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

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

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

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

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

27. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-26, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

28. Моноклональное антитело по любому из пп. 1-27, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу.

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

30. Моноклональное антитело по п. 29, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

31. Моноклональное антитело по п. 30, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

32. Моноклональное антитело по п. 30, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ).

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

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

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

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

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

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

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

40. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-38, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7.

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

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

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

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

45. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-44, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

46. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-45, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

47. Моноклональное антитело по п. 46, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

48. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-47, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL), или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

49. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-48, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ

ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

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

51. Моноклональное антитело по п. 50, 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.

52. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-51, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

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

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

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

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

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

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

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

60. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-59, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

61. Моноклональное антитело по любому из пп. 34-60, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу.

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

63. Моноклональное антитело по п. 62, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

64. Моноклональное антитело по п. 63, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

65. Моноклональное антитело по п. 62, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ).

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

67. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

68. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

69. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

70. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по

меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

71. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

72. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

73. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

74. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

75. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

76. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-71, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

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

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

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

80. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-79, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

81. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-80, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

82. Моноклональное антитело по п. 81, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

83. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-82, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL), или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

84. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-83, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

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

86. Моноклональное антитело по п. 85, 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.

87. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-86, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышинное антитело,

химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

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

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

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

91. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-90, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

92. Моноклональное антитело по п. 91, в котором BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR).

93. Моноклональное антитело по любому из пп. 91-92, в котором BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11.

94. Моноклональное антитело по любому из пп. 91-93, в котором BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

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

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

97. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-96, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

98. Моноклональное антитело по любому из пп. 67-97, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу.

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

100. Моноклональное антитело по п. 99, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

101. Моноклональное антитело по п. 100, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

102. Моноклональное антитело по п. 99, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клетки (ЦТЛ).

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

104. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

105. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

106. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

107. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99%

идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

108. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

109. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

110. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

111. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

112. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

113. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-108, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

114. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-113, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой

цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 8.

115. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-114, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 7.

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

117. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-116, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

118. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-117, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

119. Моноклональное антитело по п. 118, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

120. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-119, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLIL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPRTLIL), или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

121. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-120, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

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

123. Моноклональное антитело по п. 122, 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.

124. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-123, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

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

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

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

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

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

130. Моноклональное антитело по любому из пп. 128-129, в котором BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11.

131. Моноклональное антитело по любому из пп. 128-130, в котором BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

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

133. Моноклональное антитело по любому из пп. 128-132, в котором BiTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий

аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

134. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-133, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

135. Моноклональное антитело по любому из пп. 104-134, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу.

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

137. Моноклональное антитело по п. 136, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

138. Моноклональное антитело по п. 137, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

139. Моноклональное антитело по п. 136, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ).

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

141. Биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

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

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

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

143. Биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее:

(a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

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

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

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

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

146. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-145, в котором биспецифическое антитело не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

147. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-146, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

148. Биспецифическое антитело по п. 147, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

149. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-148, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPRTLLL), или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

150. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-149, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

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

152. Биспецифическое антитело по п. 151, 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.

153. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-152, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой

мышинное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

154. Биспецифическое антитело по любому из пп. 104-153, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

155. Биспецифическое антитело по п. 154, в котором BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR).

156. Биспецифическое антитело по любому из пп. 141-155, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

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

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

159. Биспецифическое антитело по п. 158, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

160. Биспецифическое антитело по п. 159, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

161. Биспецифическое антитело по п. 158, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ).

162. Биспецифическое антитело по п. 158, в котором 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 приемлемый носитель или эксципиент.

164. Способ лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3.

165. Способ лечения рака у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества моноклонального антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

166. Способ по п. 164 или п. 165, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

167. Способ по любому из пп. 164-166, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 90% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

168. Способ по любому из пп. 164-167, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 95% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

169. Способ по любому из пп. 164-168, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую

комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 99% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

170. Способ по любому из пп. 164-169, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и (b) определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью на 100% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6.

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

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

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

174. Способ по любому из пп. 164-173, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

175. Способ по любому из пп. 164-174, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

176. Способ по п. 175, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

177. Способ по любому из пп. 164-176, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLIL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPTLLL), или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

178. Способ по любому из пп. 164-177, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

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

180. Способ по п. 179, в котором 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, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышинное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

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

183. Способ по любому из пп. 164-182, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело.

184. Способ по любому из пп. 164-183, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело.

185. Способ по любому из пп. 164-184, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

186. Способ по п. 185, в котором BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR).

187. Способ по любому из пп. 185-186, в котором BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11.

188. Способ по любому из пп. 185-187, в котором BiTE дополнительно содержит определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

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

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

191. Способ по любому из пп. 164-190, в котором моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

192. Способ по любому из пп. 164-191, в котором моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу.

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

194. Способ по п. 193, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

195. Способ по п. 194, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

196. Способ по п. 193, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ).

197. Способ по любому из пп. 164-193, в котором рак представляет собой рак молочной железы, рак почки, рак легких, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, хориокарцинома, немелкоклеточную карциному легких (НММКЛ), рак желудка, рак шейки матки или рак головы и шеи.

198. Способ по любому из пп. 164-193, в котором рак представляет собой лейкоз, лимфому или миелому.

199. Способ по любому из пп. 164-193, в котором рак представляет собой множественную миелому (ММ), острый миелолейкоз (AML) или миелодиспластический синдром.

200. Способ по любому из пп. 164-193, в котором рак представляет собой В-клеточный рак.

201. Способ по любому из пп. 164-193, в котором рак представляет собой лимфому мантийных клеток.

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

(a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; или определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

203. Способ по п. 201, в котором биспецифическое антитело содержит:

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

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

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

(a) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 1-3; и определяющую комплементарность область (CDR)

тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 4-6; и

(b) определяющую комплементарность область (CDR) легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 9-11; и определяющую комплементарность область (CDR) тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью, по меньшей мере, на 80% идентичной, по меньшей мере, одной из аминокислотных последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 12-14.

205. Способ по п. 204, в котором биспецифическое антитело содержит:

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

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

206. Способ по любому из пп. 201-205, в котором биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

207. Способ по любому из пп. 201-206, в котором биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

208. Способ по любому из пп. 201-207, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

209. Способ по п. 208, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

210. Способ по любому из пп. 201-209, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26

(VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPRTLTL), или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

211. Способ по любому из пп. 201-210, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

212. Способ по любому из пп. 201-211, в котором HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103.

213. Способ по п. 212, в котором 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. 201-213, в котором биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышинное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

215. Способ по любому из пп. 201-214, в котором биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело.

216. Способ по любому из пп. 201-215, в котором биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

217. Способ по п. 216, в котором BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR).

218. Способ по любому из пп. 201-217, в котором биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

219. Способ по любому из пп. 201-218, в котором биспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу.

220. Способ по любому из пп. 201-219, в котором селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

221. Способ по п. 220, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

222. Способ по п. 221, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

223. Способ по п. 220, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ).

224. Способ по любому из пп. 201-223, в котором биспецифическое антитело вводят в терапевтически эффективном количестве.

225. Способ по любому из пп. 201-224, в котором рак представляет собой рак молочной железы, рак почки, рак легких, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, хориокарциному, немелкоклеточную карциному легких (НМККЛ), рак желудка, рак шейки матки или рак головы и шеи.

226. Способ по любому из пп. 201-224, в котором рак представляет собой лейкоз, лимфому или миелому.

227. Способ по любому из пп. 201-224, в котором рак представляет собой множественную миелому (ММ), острый миелолейкоз (AML), или миелодиспластический синдром.

228. Способ по любому из пп. 201-224, в котором рак представляет собой В-клеточный рак.

229. Способ по любому из пп. 201-224, в котором рак представляет собой лимфому мантийных клеток.

230. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

231. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

232. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

233. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

234. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 31.

содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

244. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 32.

245. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

246. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

247. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

248. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

249. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-234, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 33.

250. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35.

251. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35.

252. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO:35.

253. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35.

254. Моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 35.

255. Моноклональное антитело по любому из пп. 250-254, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

256. Моноклональное антитело по любому из пп. 250-254, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

257. Моноклональное антитело по любому из пп. 250-254, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

258. Моноклональное антитело по любому из пп. 250-254, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 99% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

259. Моноклональное антитело по любому из пп. 250-254, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность, на 100% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 34.

260. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-259, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент селективно связывается с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген.

261. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-260, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не имеет аффинности связывания с (i) HLA-E отдельно; или (ii) неоантигеном отдельно.

262. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-261, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с механизмом процессинга антигена (APM).

263. Моноклональное антитело по п. 262, в котором неоантиген экспрессируется клеткой с TAP1/2.

264. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-263, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 20 (VTAPRTLLL), SEQ ID NO: 21 (IMAPRTLVL), SEQ ID NO: 23 (VMAPQALLL), SEQ ID NO: 24 (VMAPRALLL), SEQ ID NO: 25 (VMAPRTLLL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL), SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL), SEQ ID NO: 28 (VMPPRTLLL) или SEQ ID NO: 29 (VTAPRTVLL).

265. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-264, в котором неоантиген содержит, состоит по существу или состоит из последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 17 (VMAPRTLIL), SEQ ID NO: 18 (VMAPRTLFL), SEQ ID NO: 19 (VMAPRTLVL), SEQ ID NO: 26 (VMAPRTLTL) или SEQ ID NO: 27 (VMAPRTVLL).

266. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-265, в котором HLA-E представляет собой HLA-E*0101 или HLA-E*0103.

267. Моноклональное антитело по п. 266, 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.

268. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-267, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мышиное антитело, химерное антитело, верблюжье антитело, гуманизированное антитело или антитело человека.

269. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-268, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой TCR-подобное антитело.

270. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-269, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультиспецифическое антитело.

271. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-270, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифическое антитело.

272. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-271, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE).

273. Моноклональное антитело по п. 272, в котором BiTE связывается с белком CD3, связанным с Т-клеточным рецептором (TCR).

274. Моноклональное антитело по любому из пп. 272-273, в котором BiTE дополнительно содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 15.

275. Моноклональное антитело по любому из пп. 272-273, в котором BiTE дополнительно содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 80% идентичную аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 16.

276. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-275, причем моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой мультифункциональное антитело.

277. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-276, причем моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент этого антитела дополнительно содержит конъюгированную терапевтическую группу.

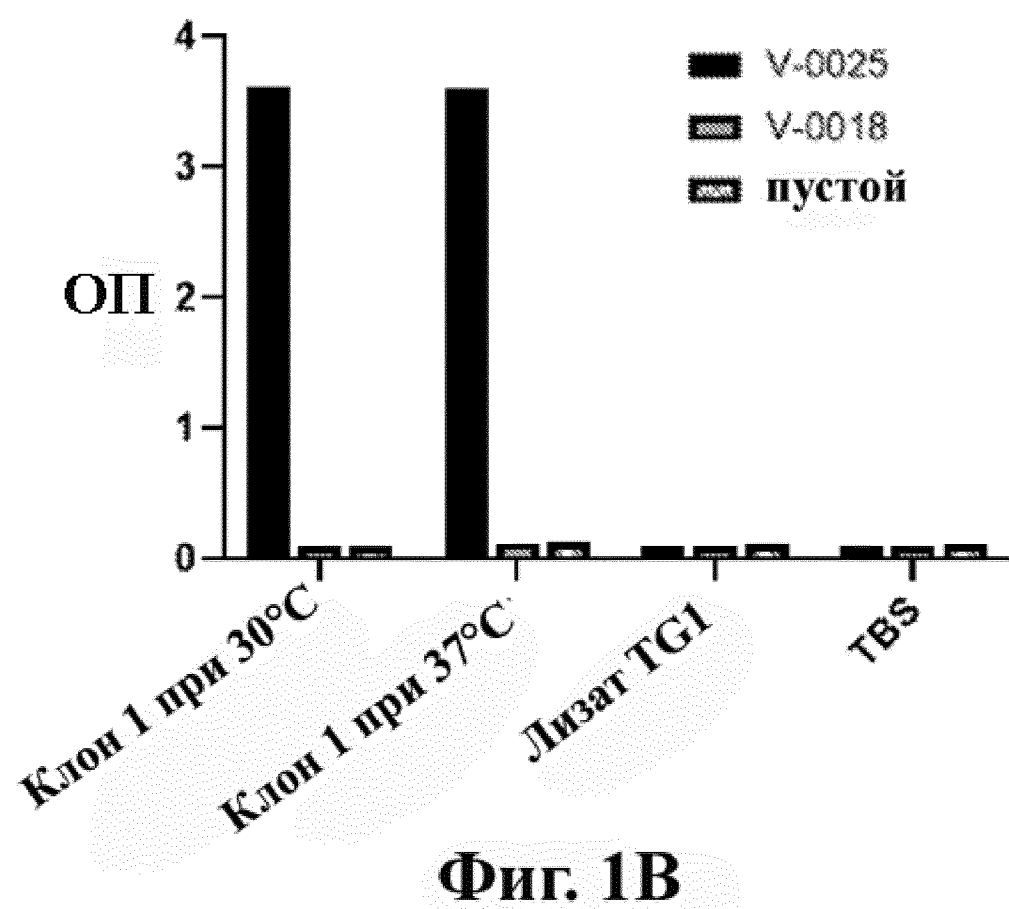
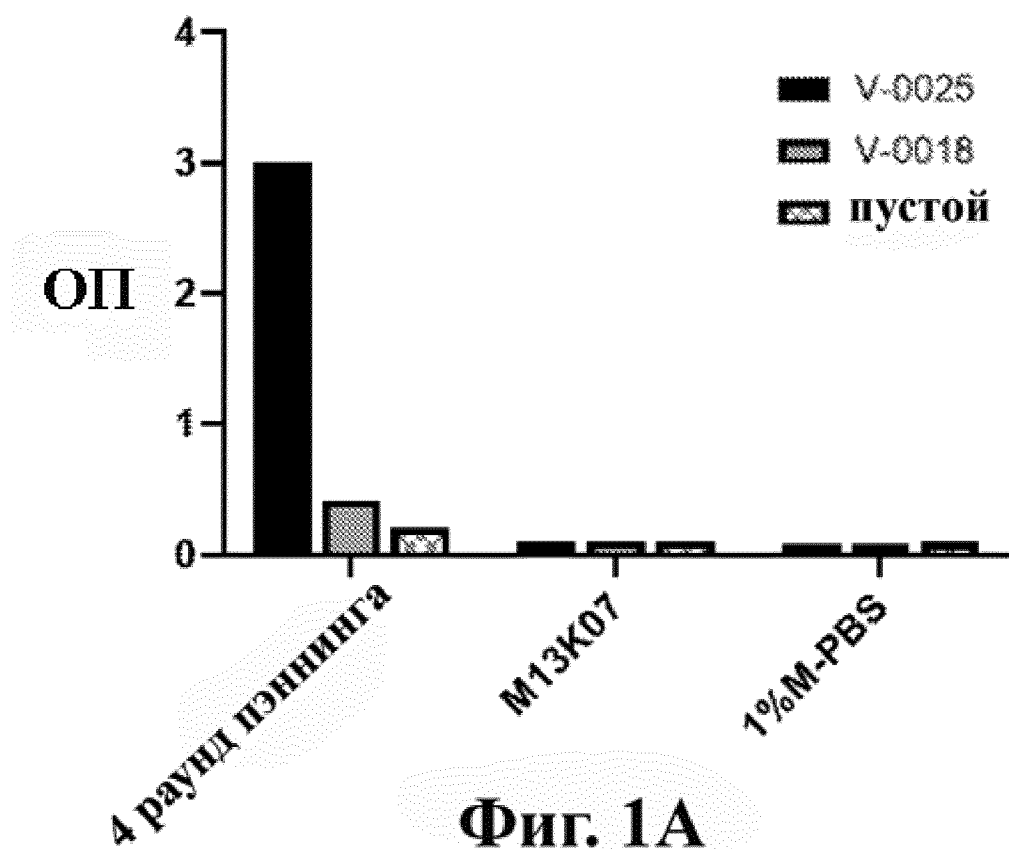
278. Моноклональное антитело по любому из пп. 230-277, в котором селективное связывание антитела с комплексом, содержащим HLA-E и неоантиген, индуцирует иммунный ответ в клетке.

279. Моноклональное антитело по п. 278, в котором иммунный ответ предусматривает активацию Т-клеток.

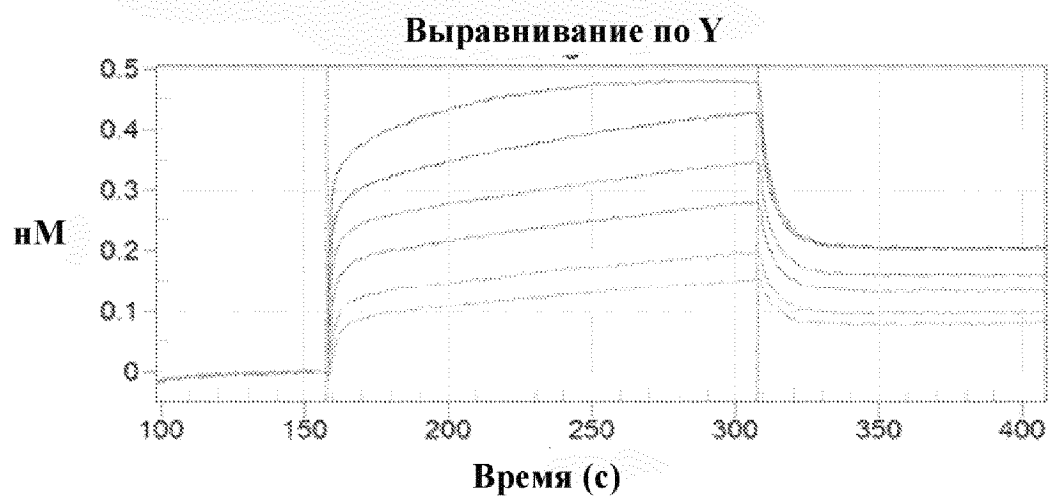
280. Моноклональное антитело по п. 279, в котором Т-клетка представляет собой CD8⁺ Т-клетку.

281. Моноклональное антитело по п. 280, в котором иммунный ответ предусматривает активацию цитотоксических Т-клеток (CTL).

282. Моноклональное антитело по п. 281, в котором клетка представляет собой раковую клетку.



Аффинность связывания R4

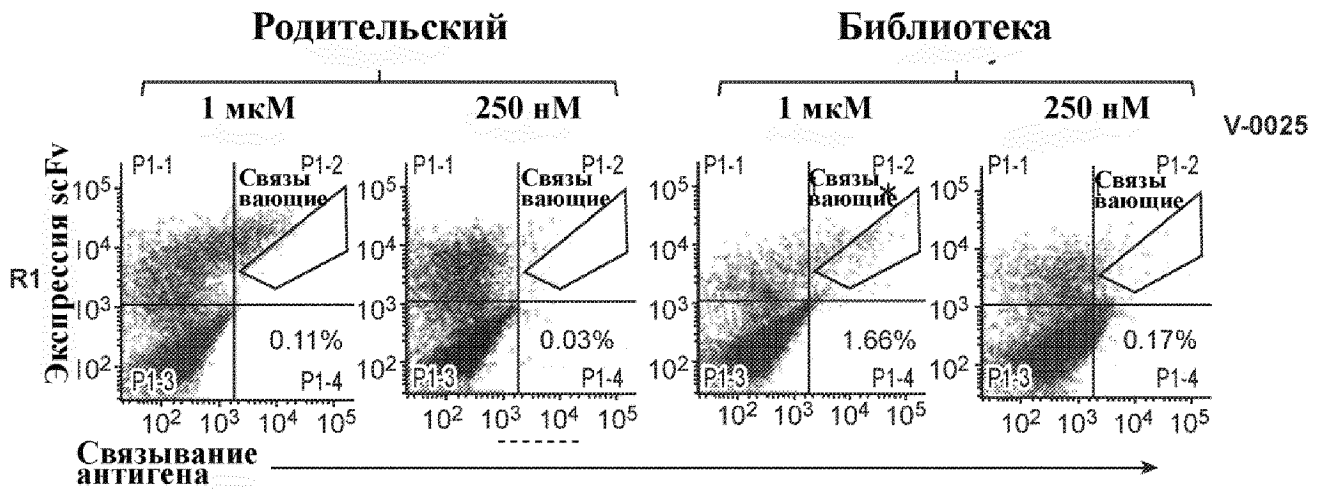


Фиг. 1С

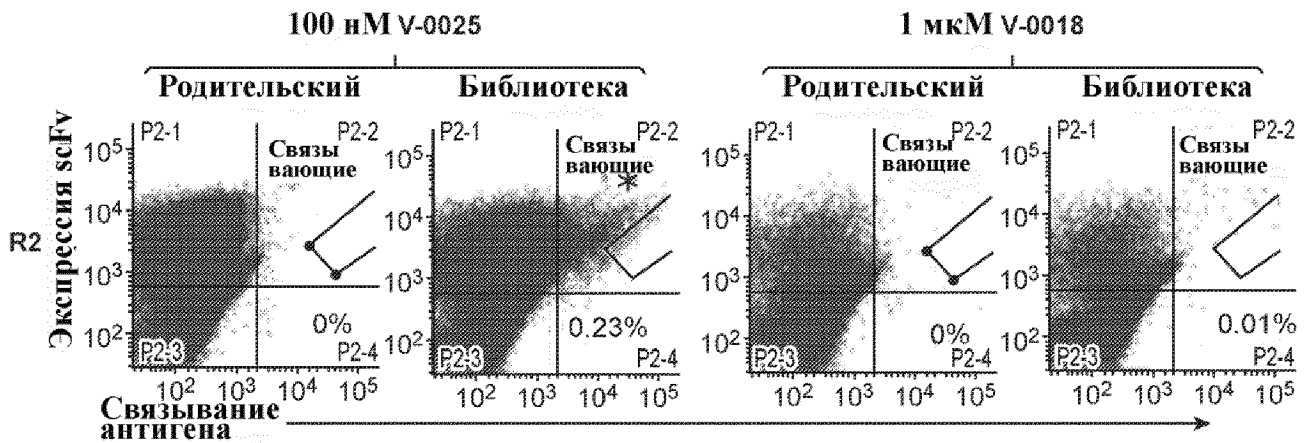
Клон	K_D	Ошибка	K_{on}	K_{off}
Клон 1	4.11E-07	3.05E-08	1.48E+05	6.6E-02

Фиг. 1D

Фиг.2А

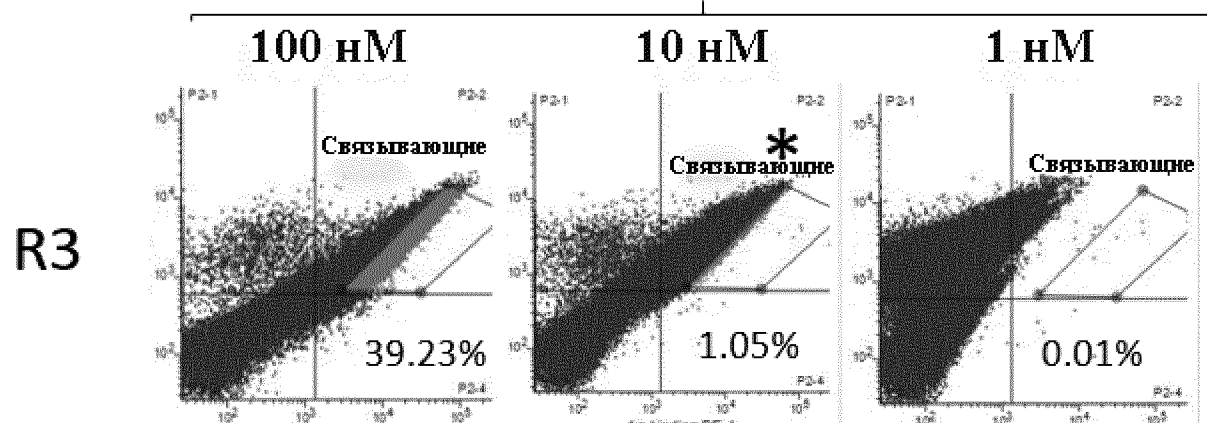


Фиг. 2В

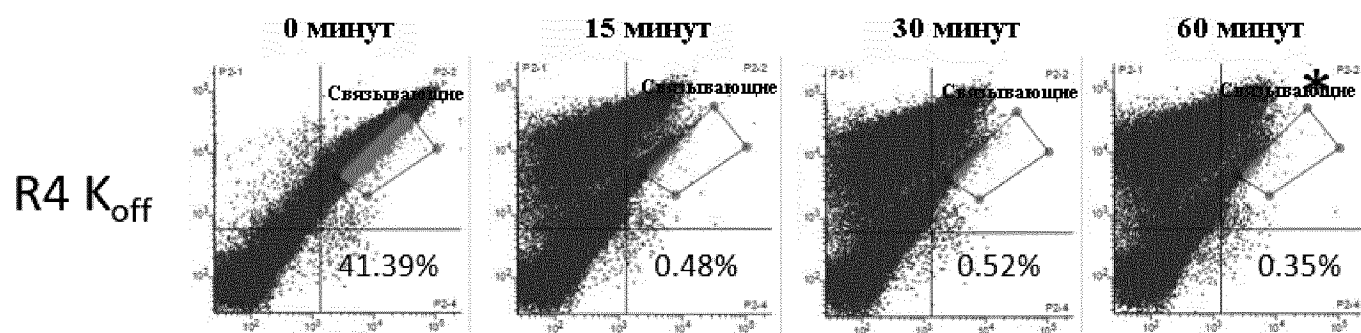


Фиг. 2С

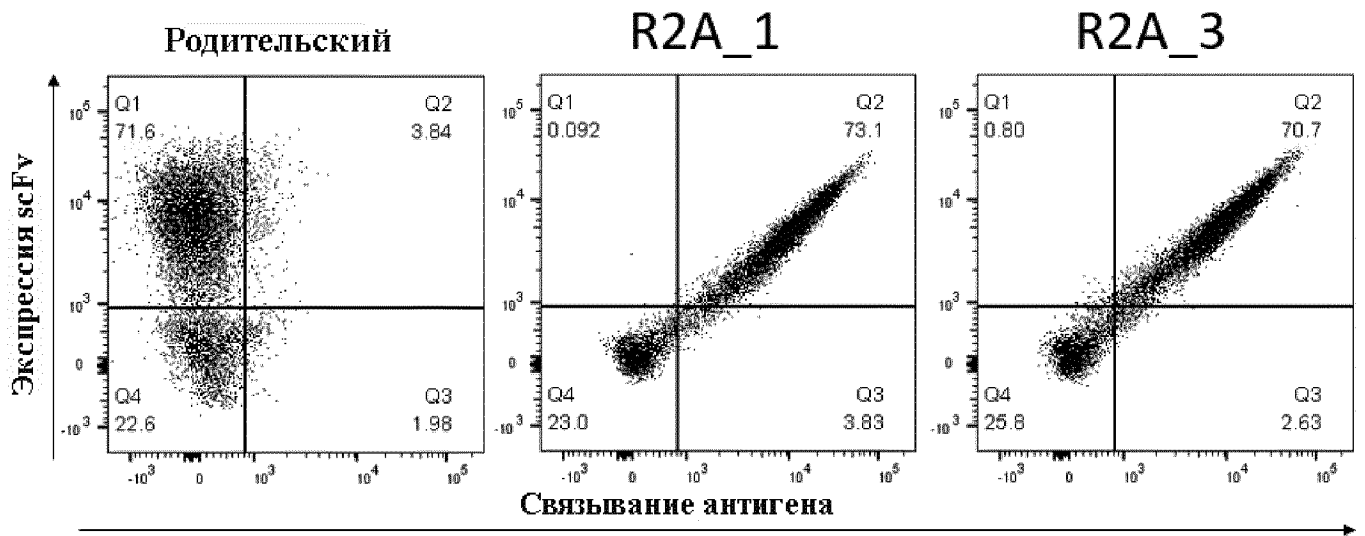
V-00205



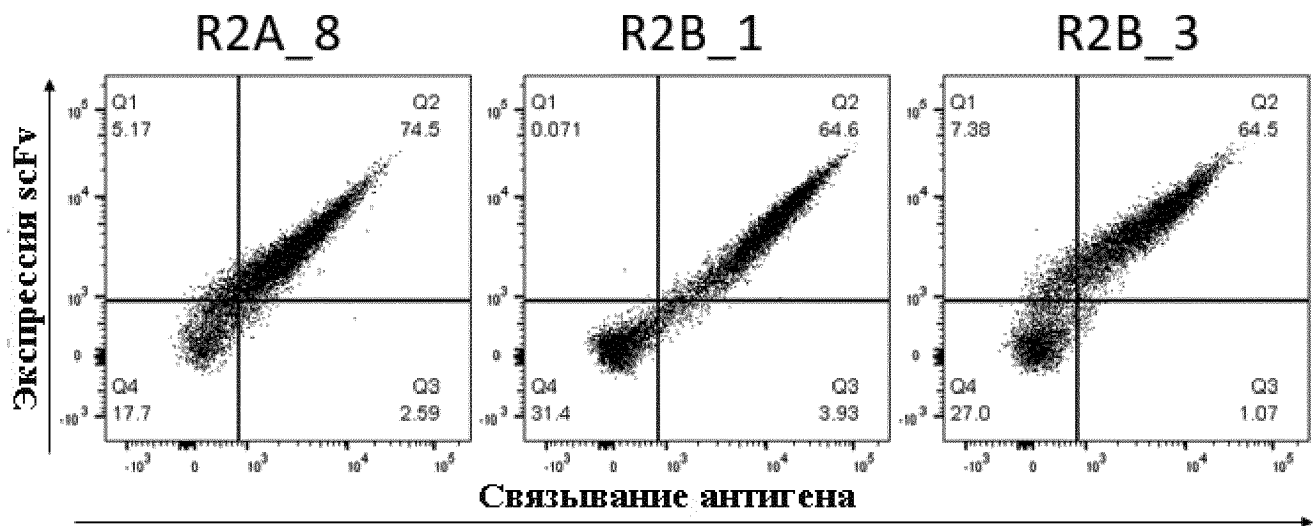
Фиг. 2D



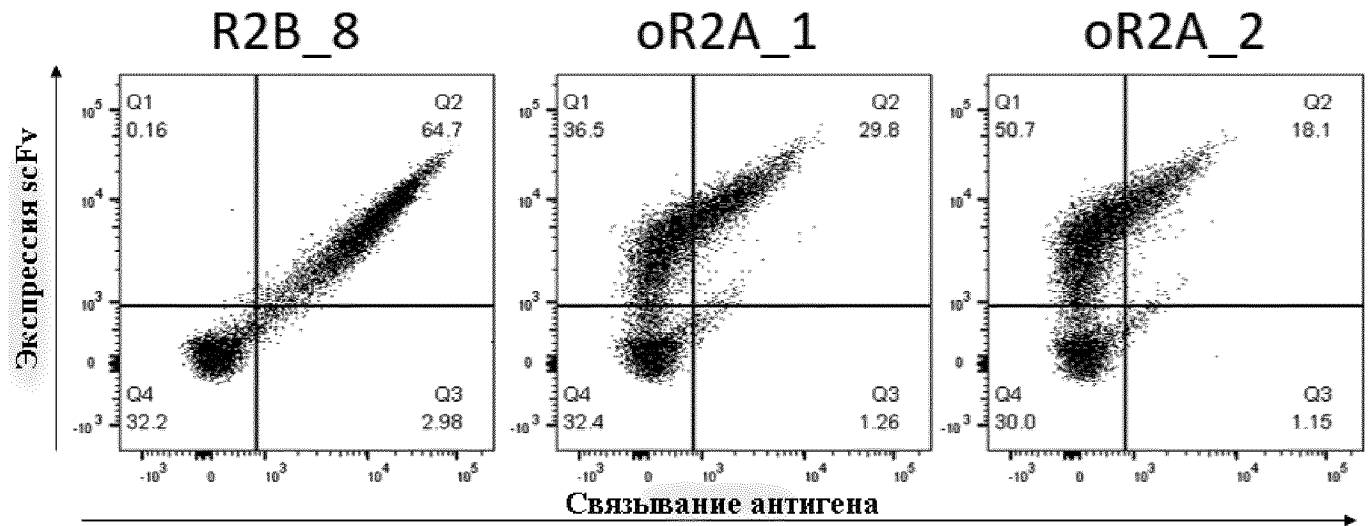
Фиг. 3А



Фиг. 3В



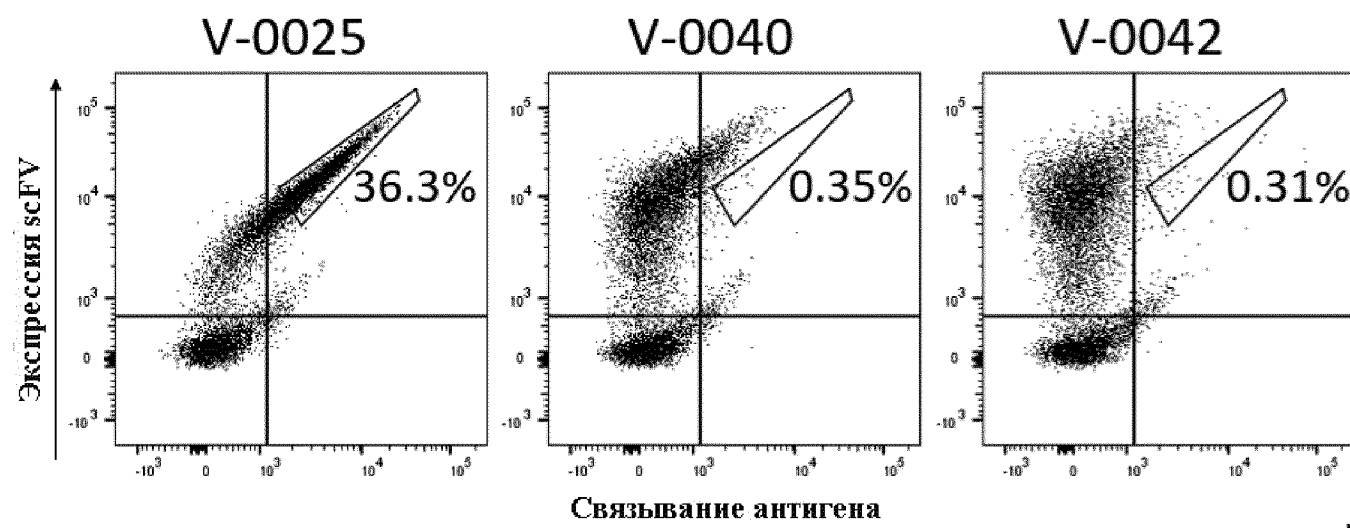
Фиг. 3С



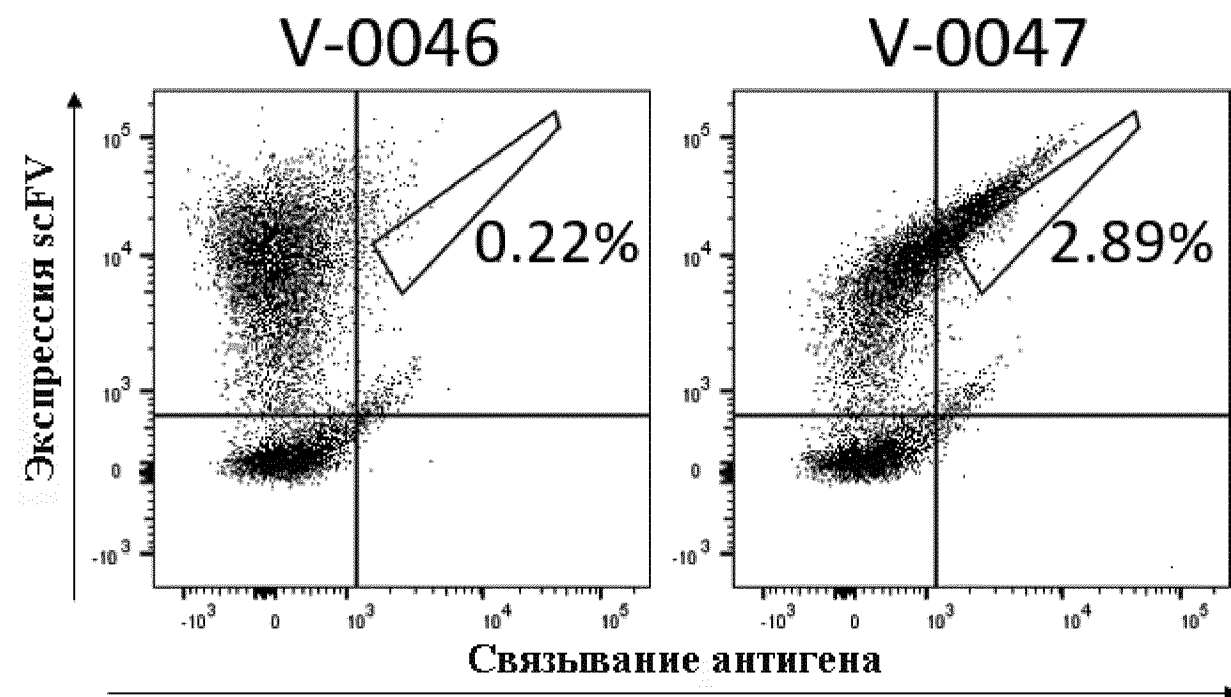
Фиг. 3D



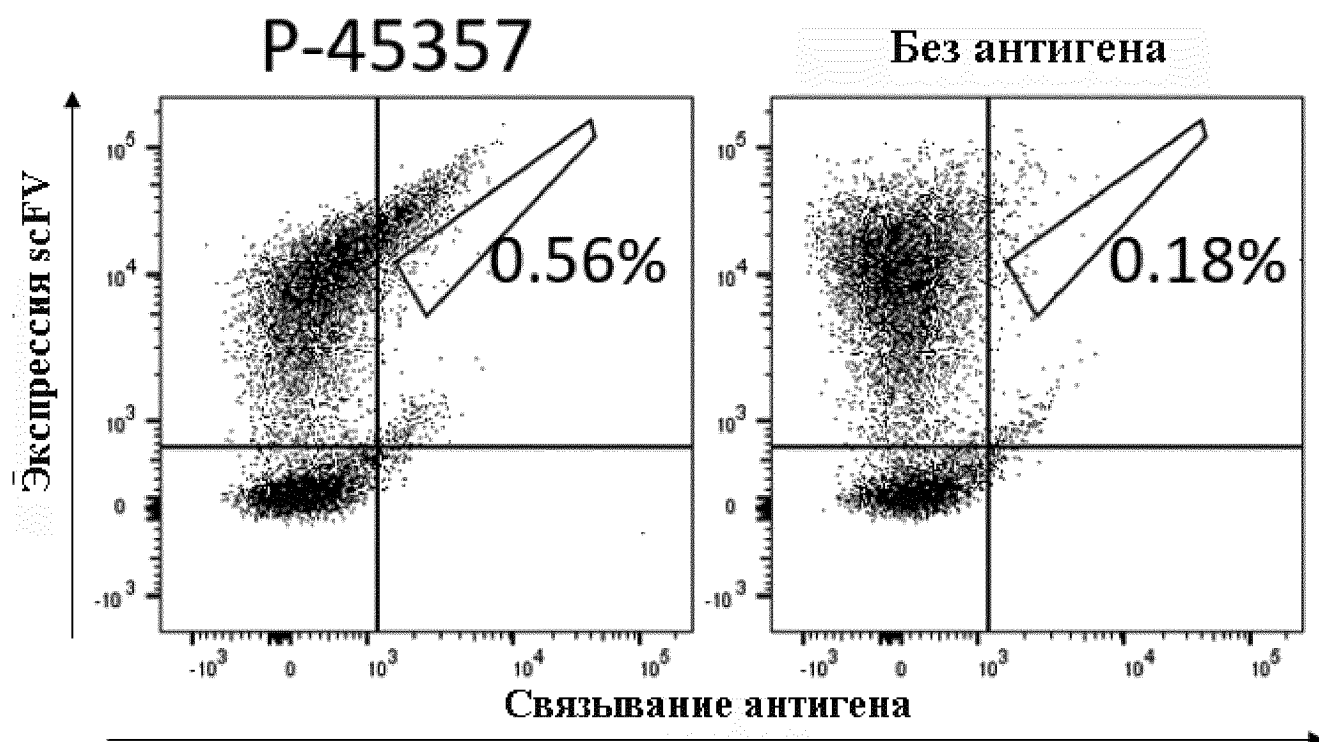
Фиг. 3Е



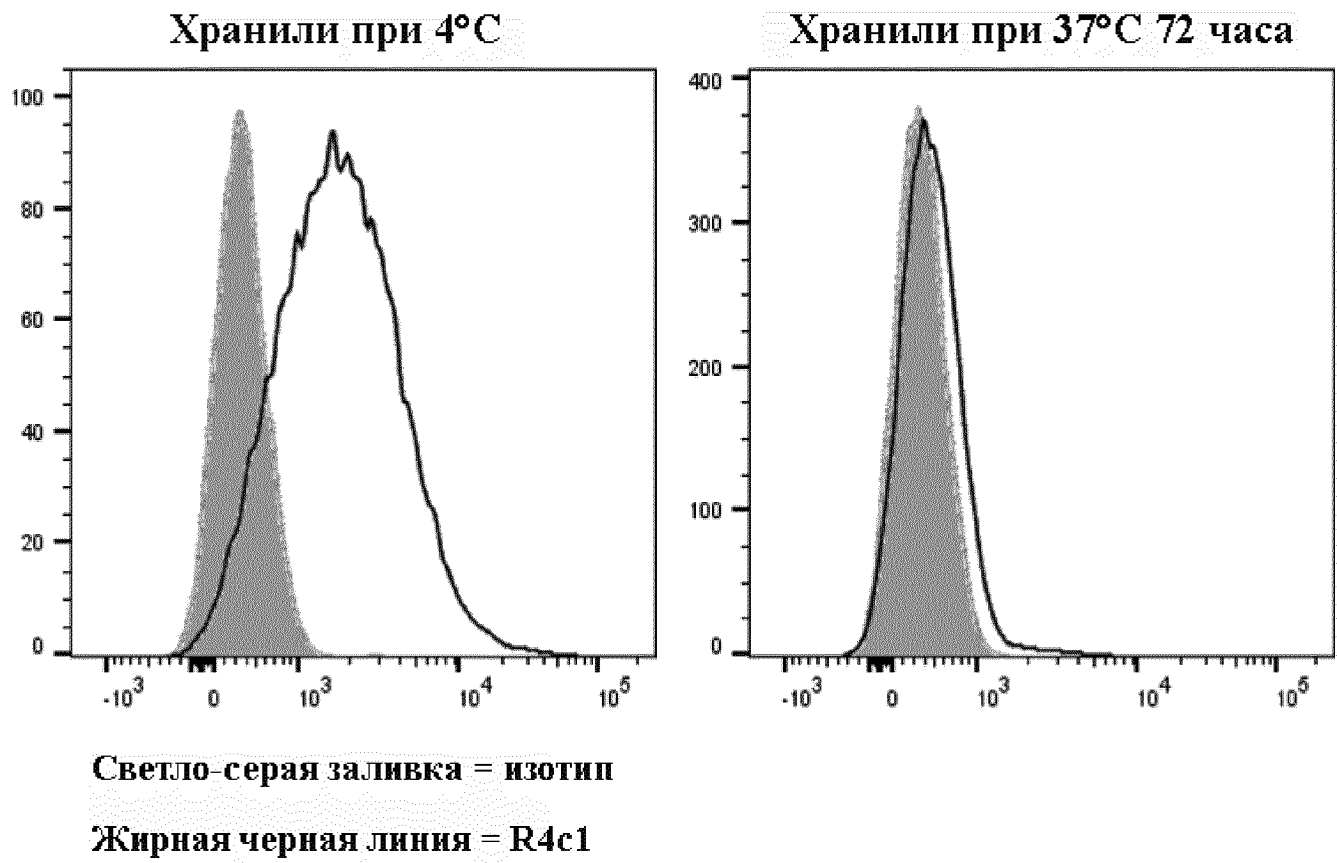
Фиг. 3F



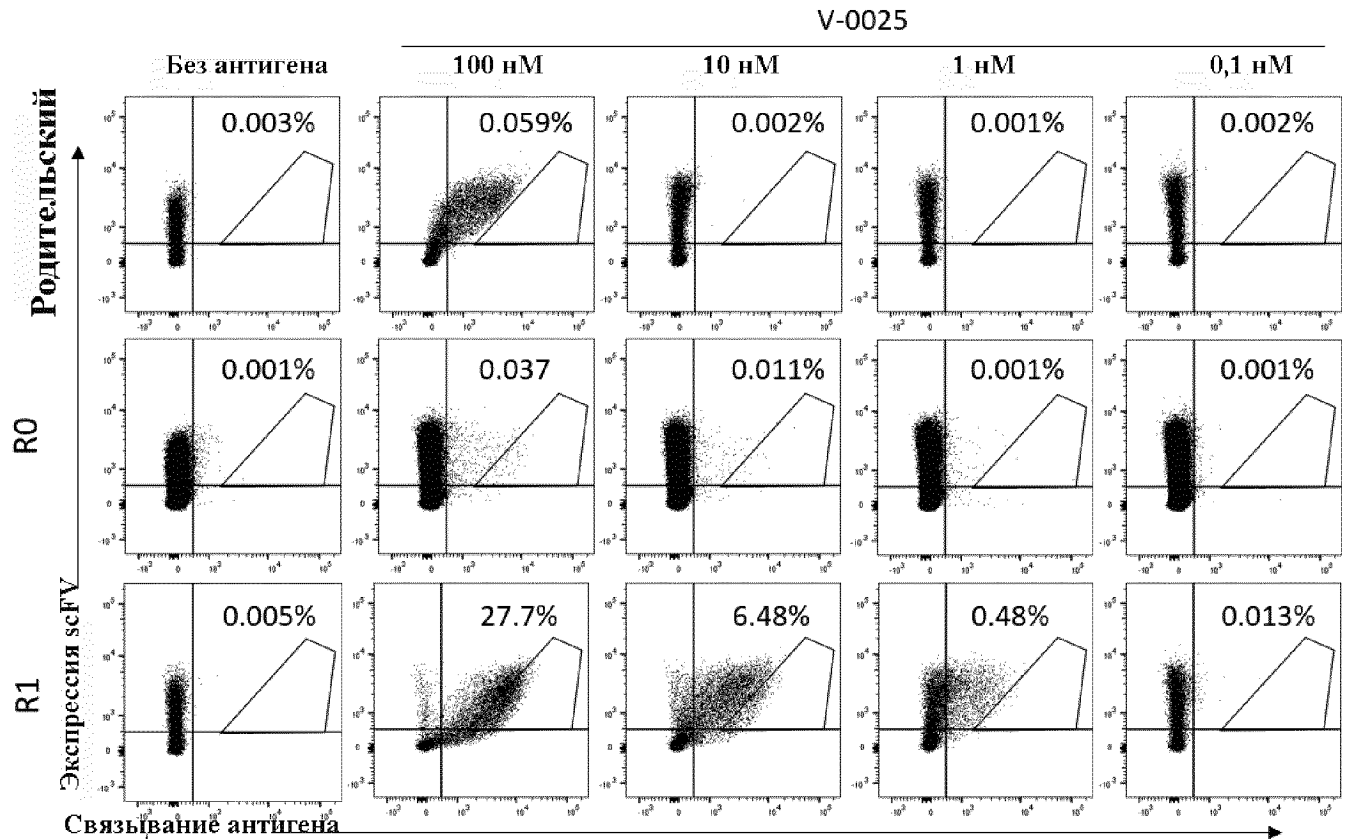
Фиг. 3G



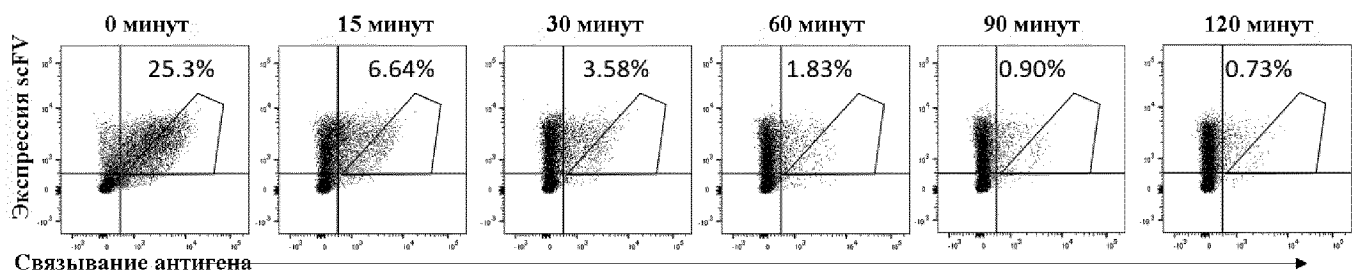
Фиг. 4



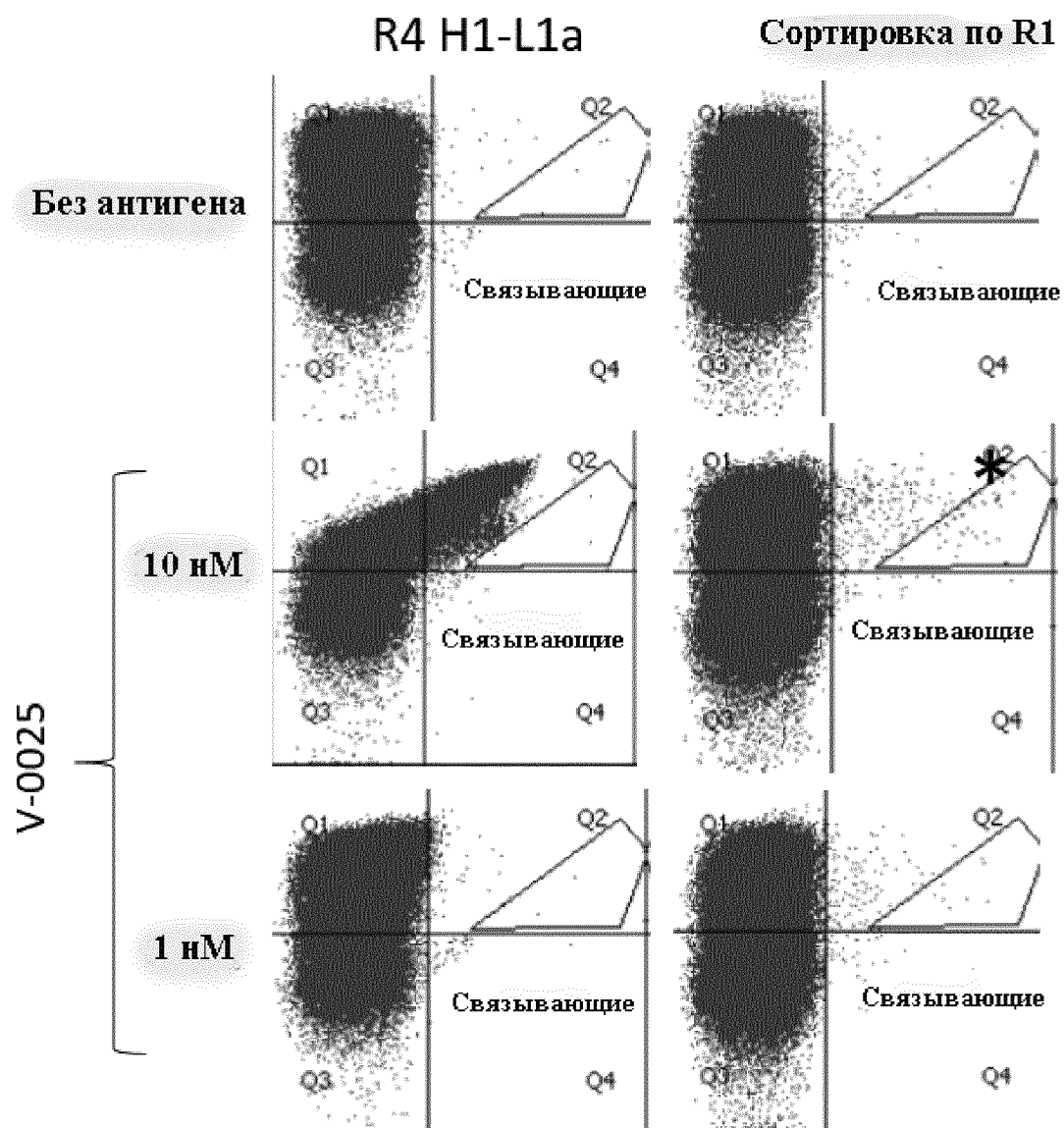
Фиг. 5А



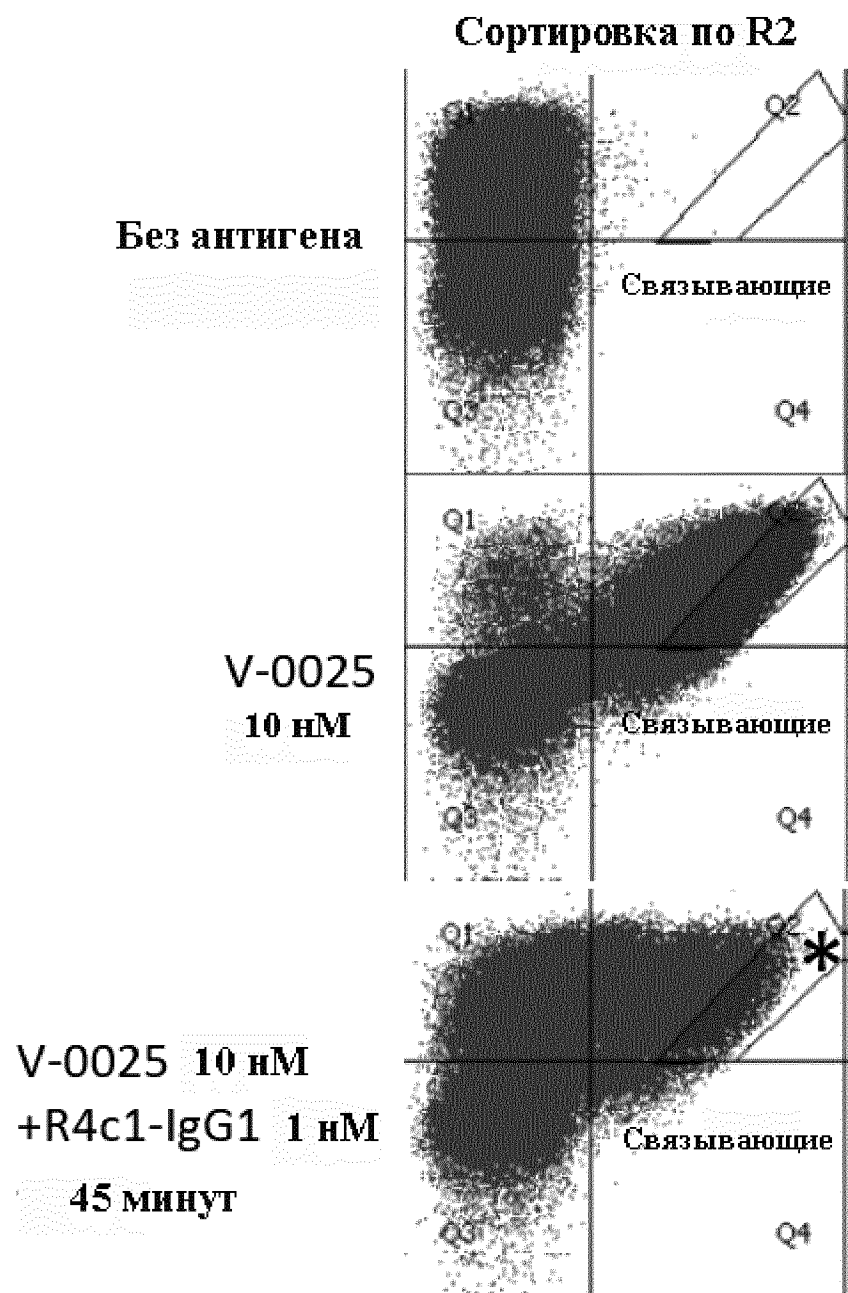
Фиг. 5В



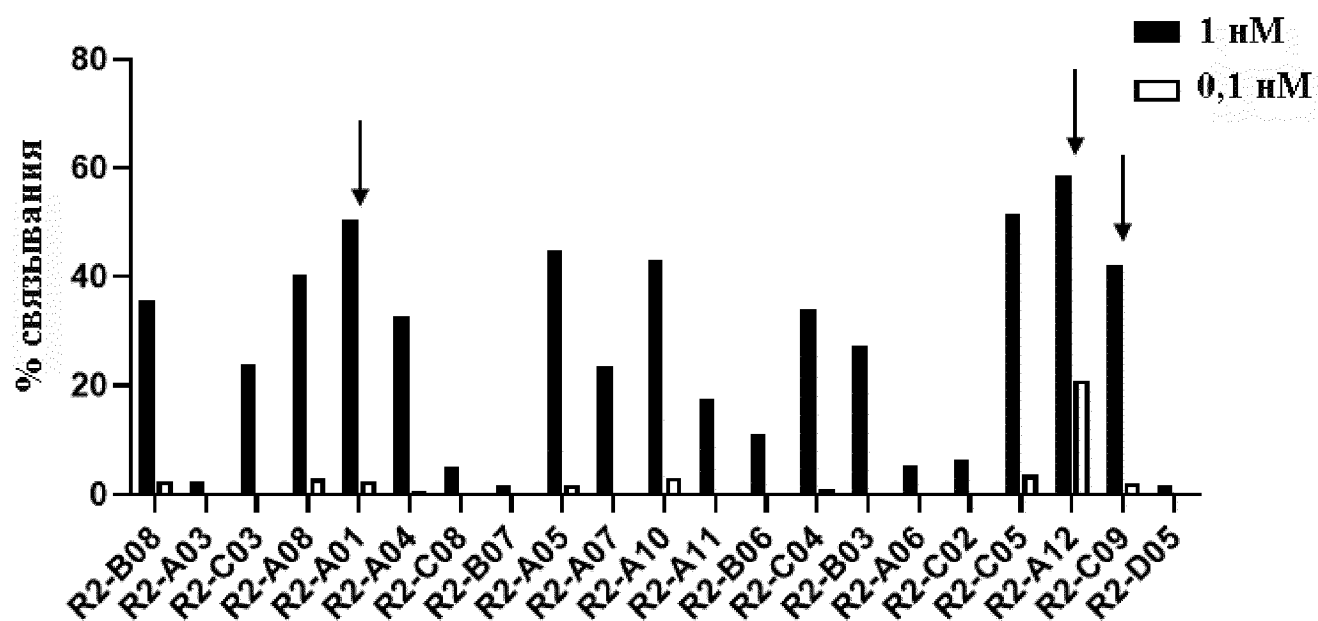
Фиг. 6А



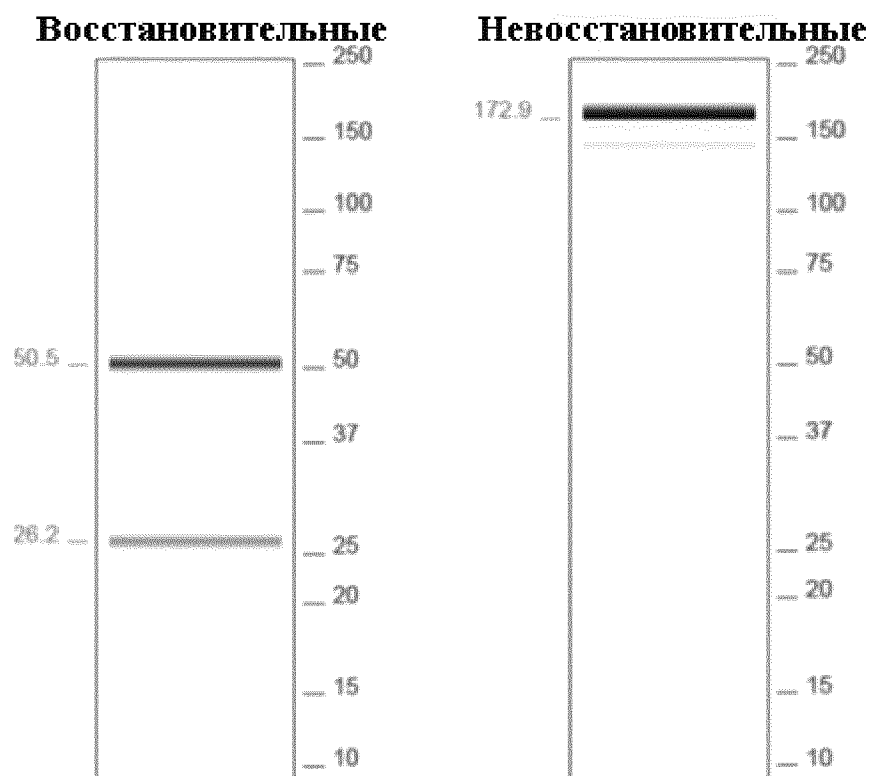
Фиг. 6В



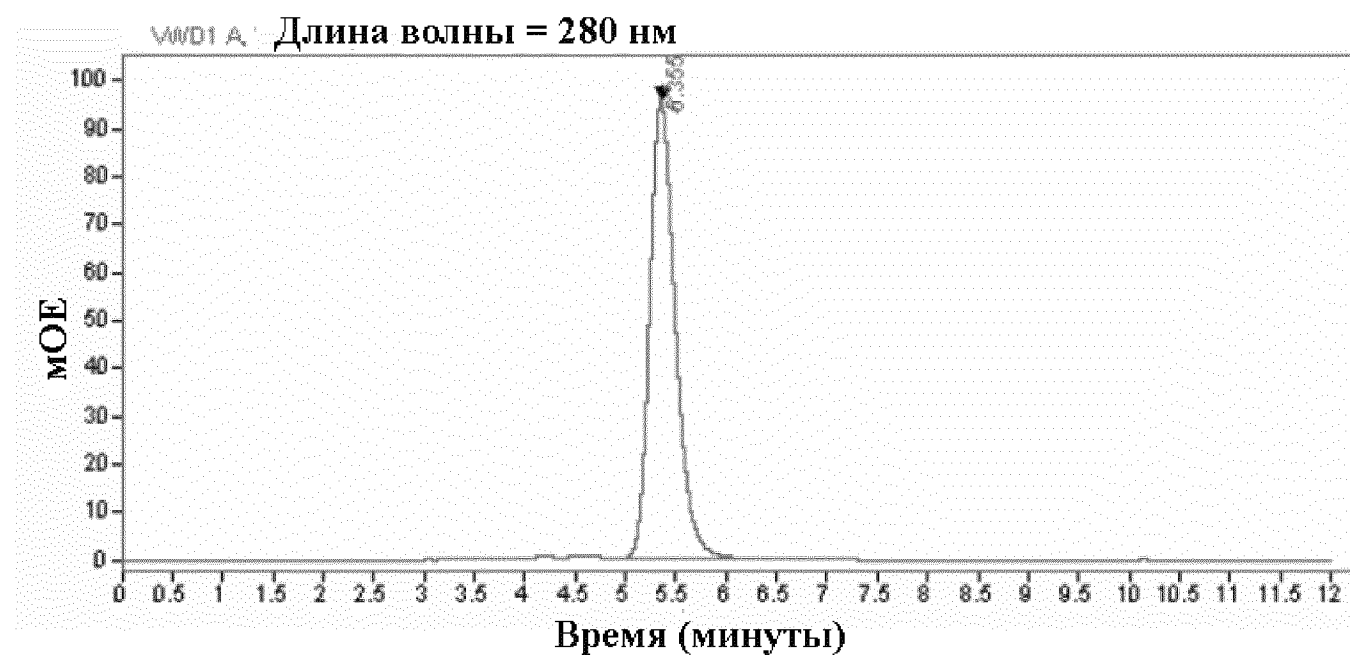
Фиг. 7



Фиг. 8А

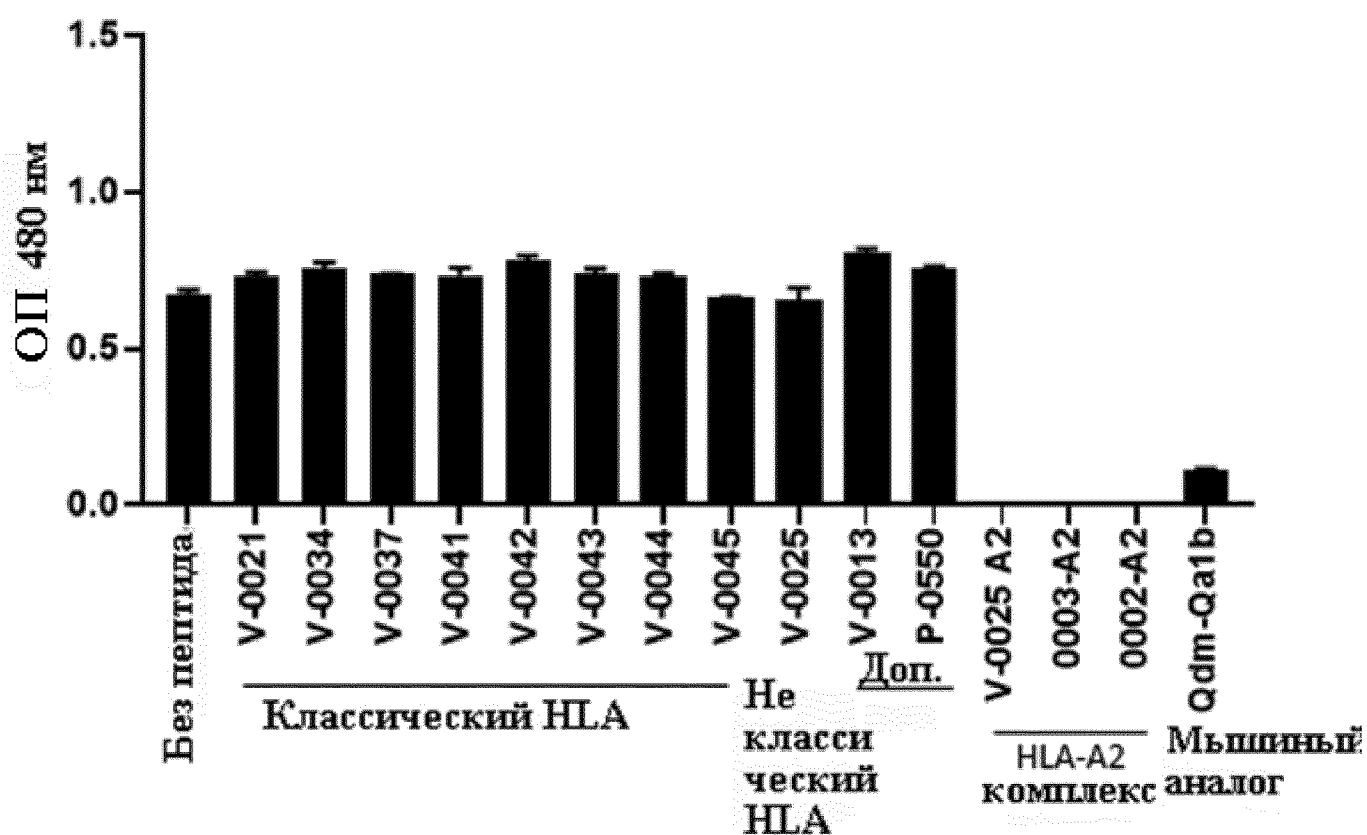


Фиг. 8В

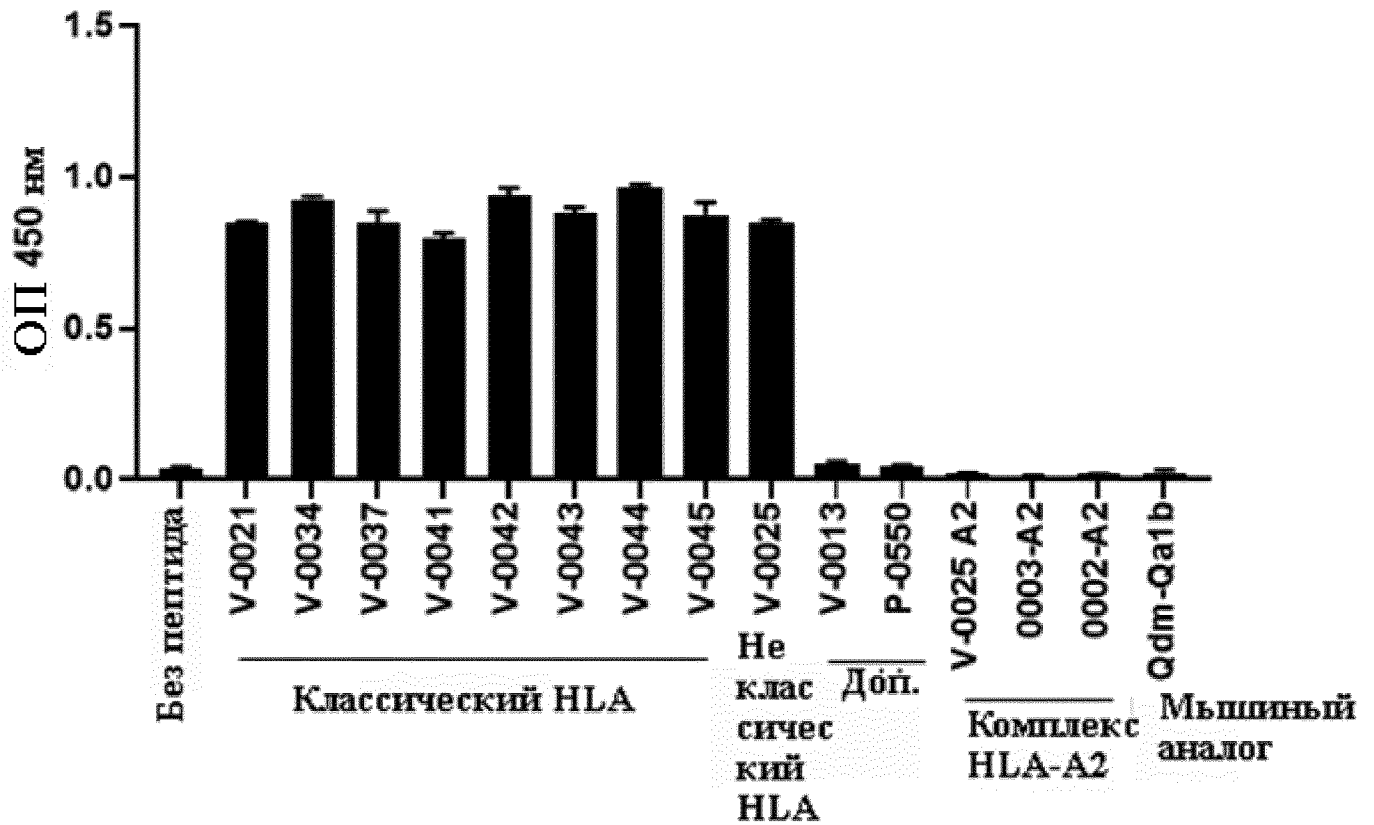


Время удержания (минуты)	Площадь (%)	Симметрия пиков
5.36	100.00	0.75

Фиг. 9А



Фиг. 9В

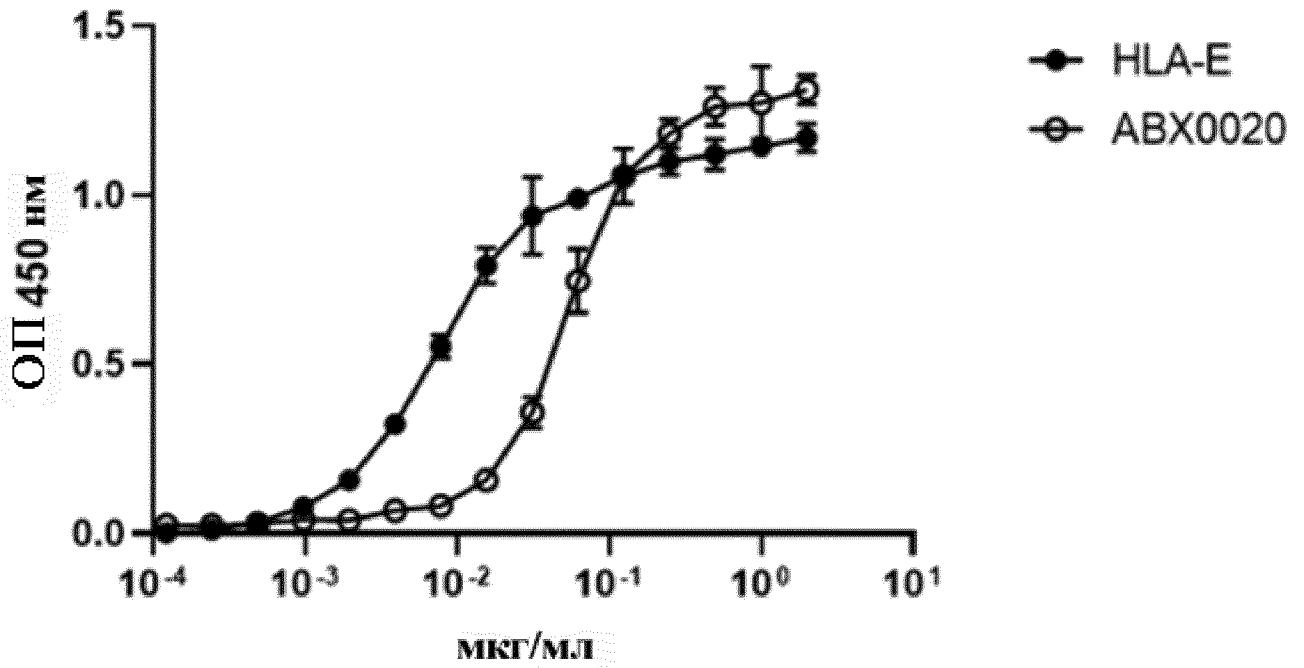


Фиг.9С

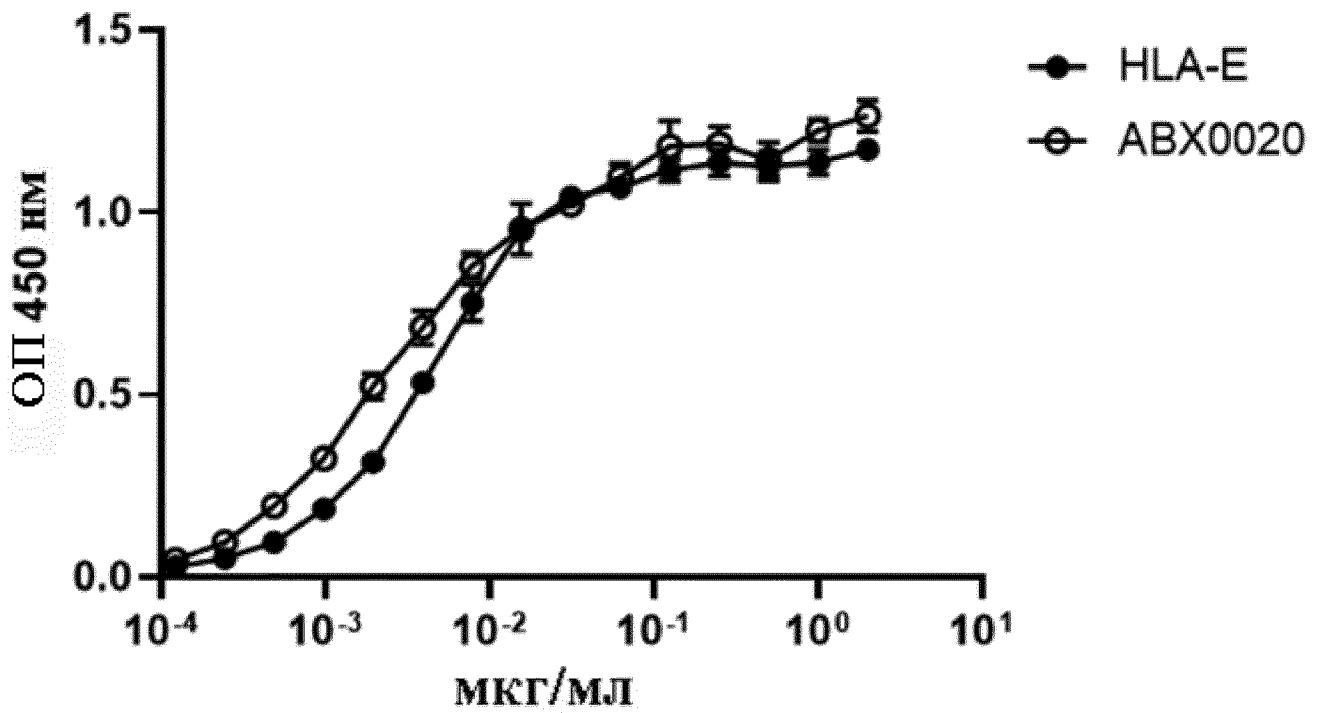
Резонанс для аффинности

Клон	K_D	Ошибка	K_{on}	K_{off}
ABX0020	1.87 нМ	0.83 нМ	1.39×10^4	2.6×10^{-5}

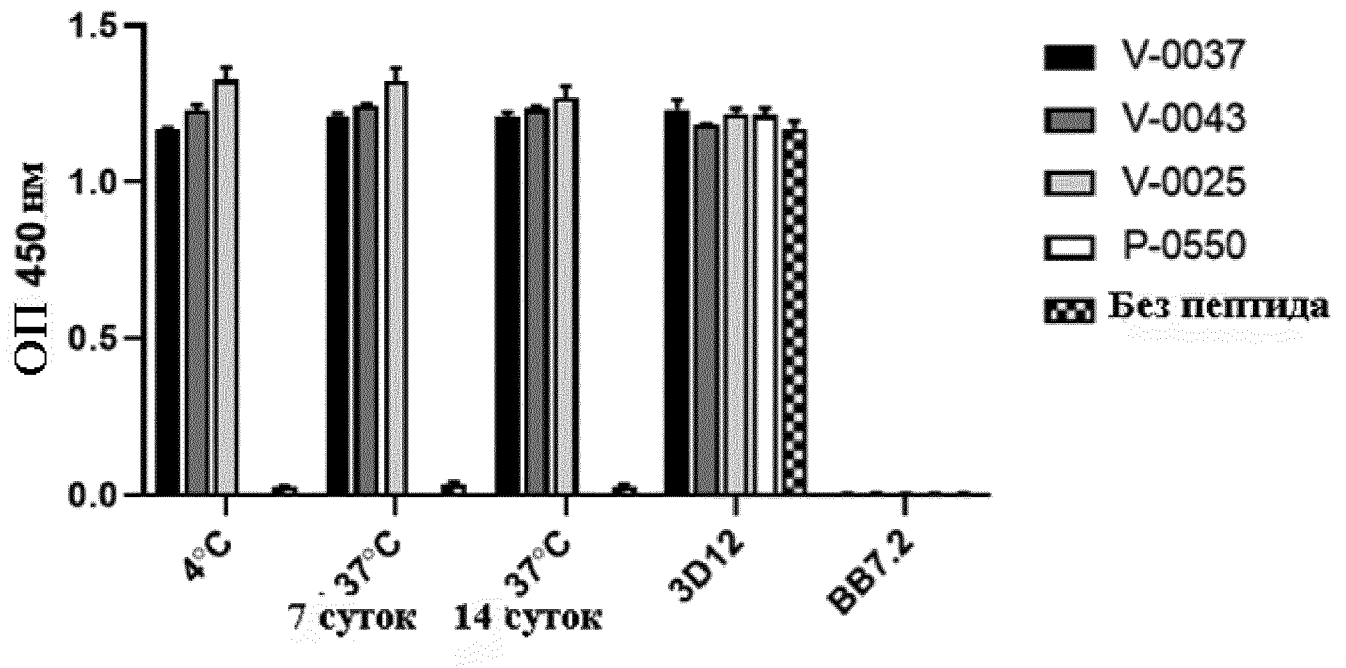
Фиг. 9D



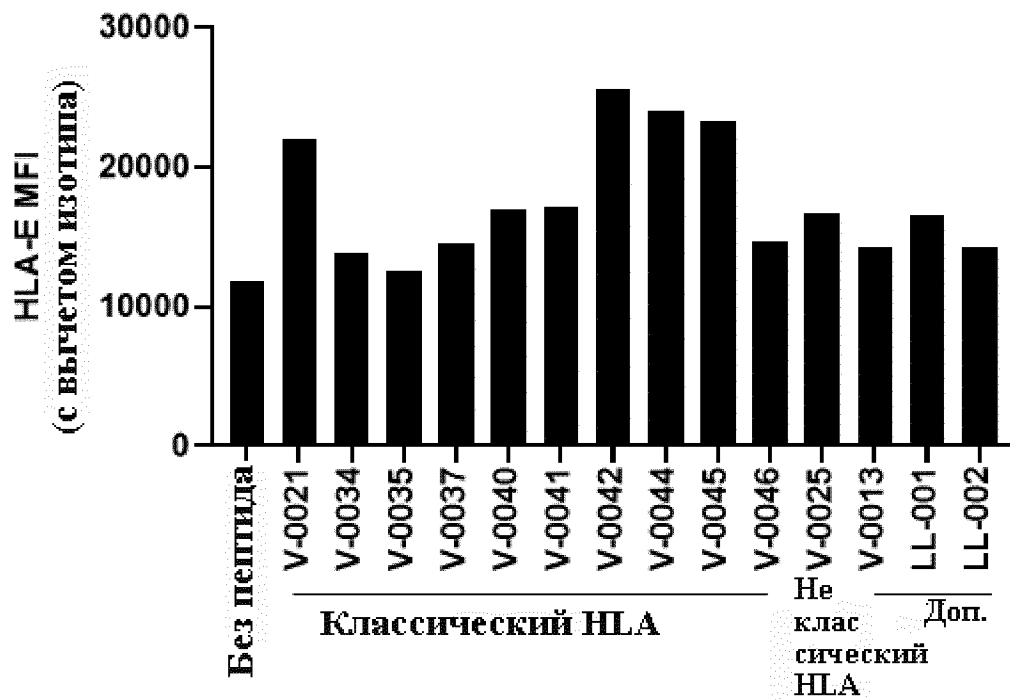
Фиг. 9E



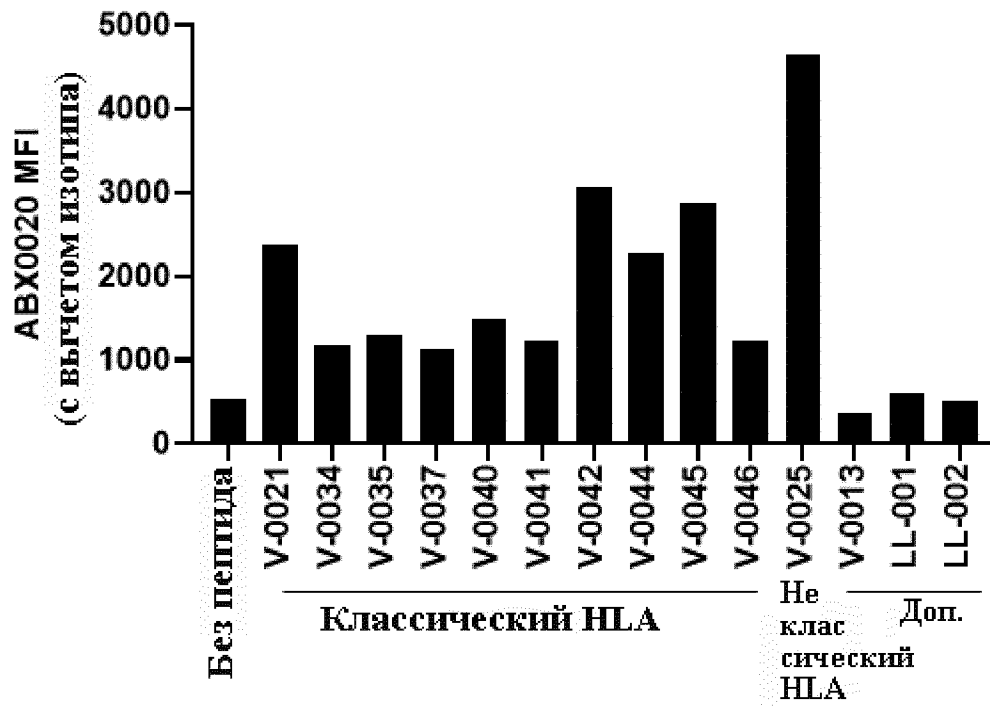
Фиг. 9F



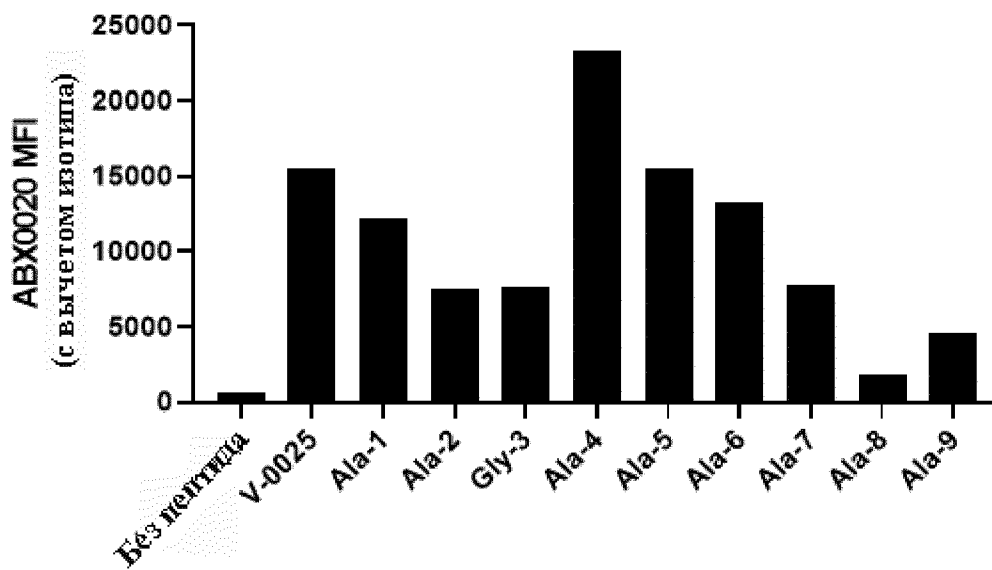
Фиг. 9G



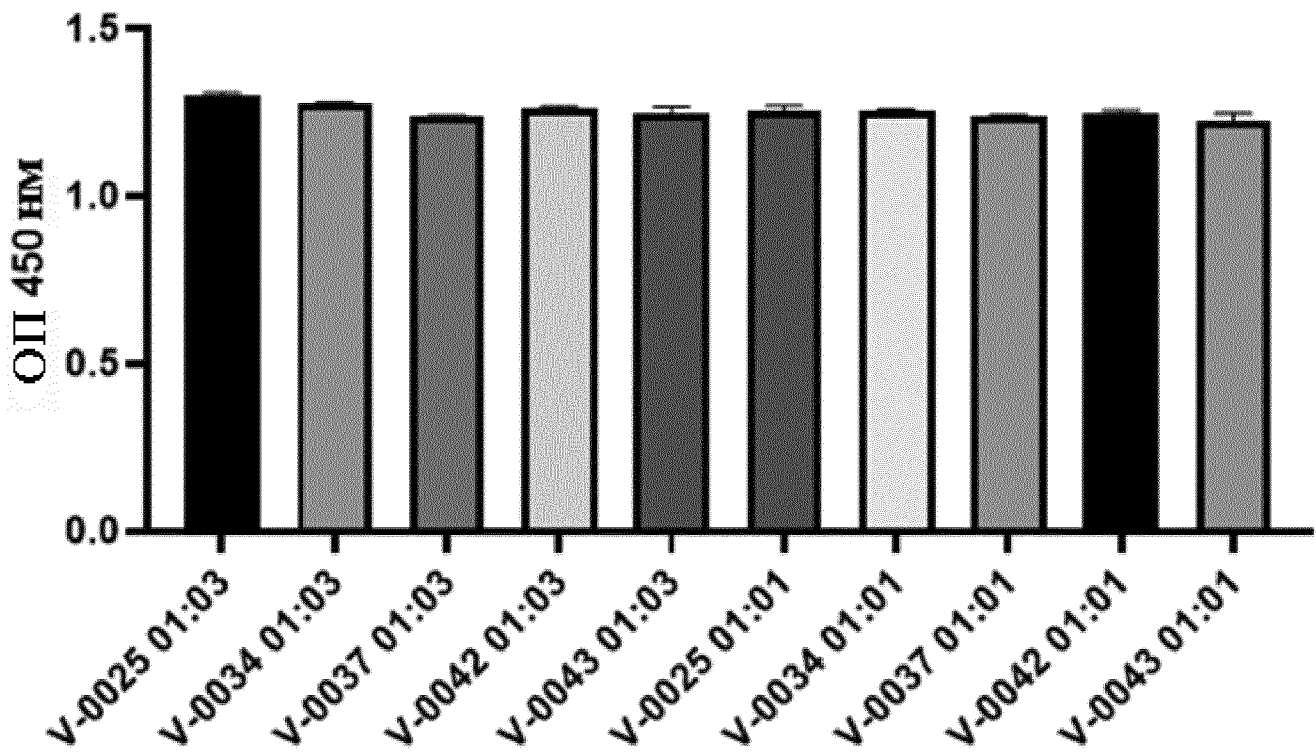
Фиг. 9H



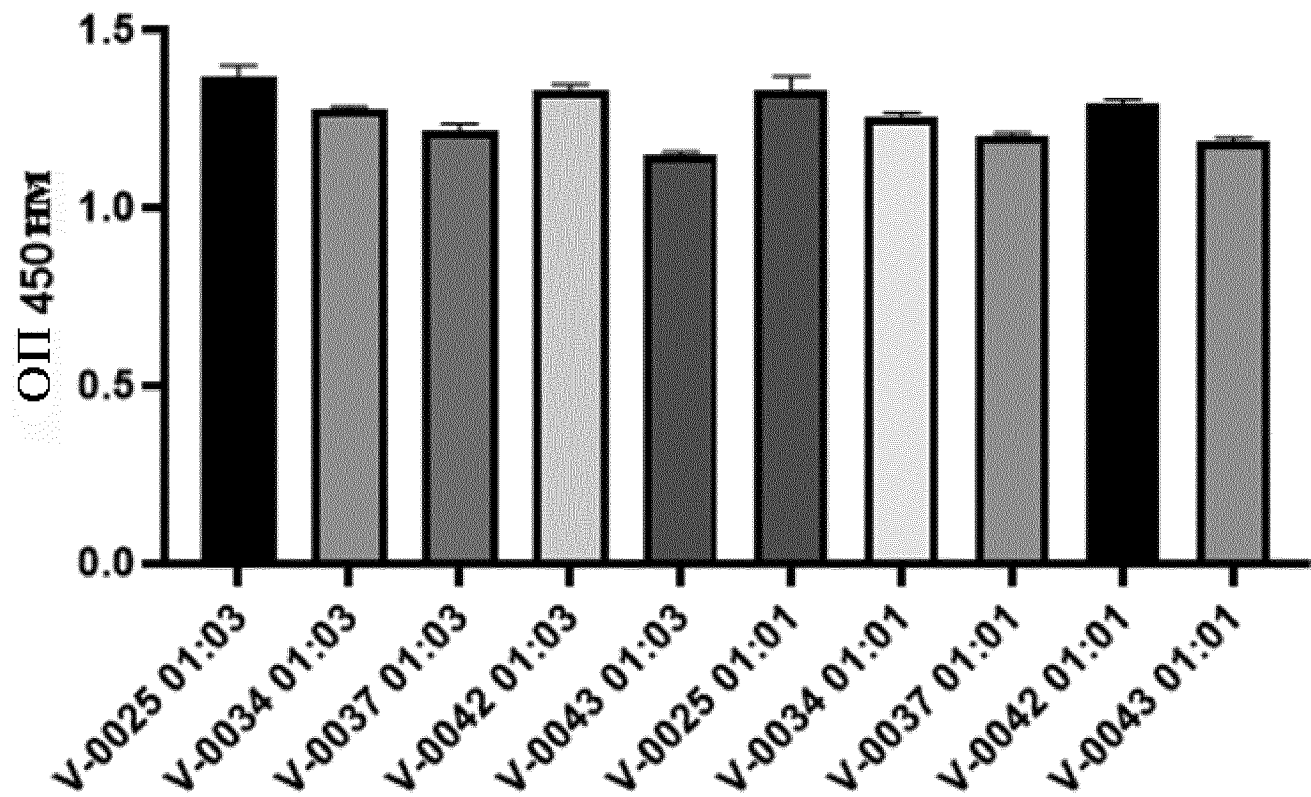
Фиг. 9I



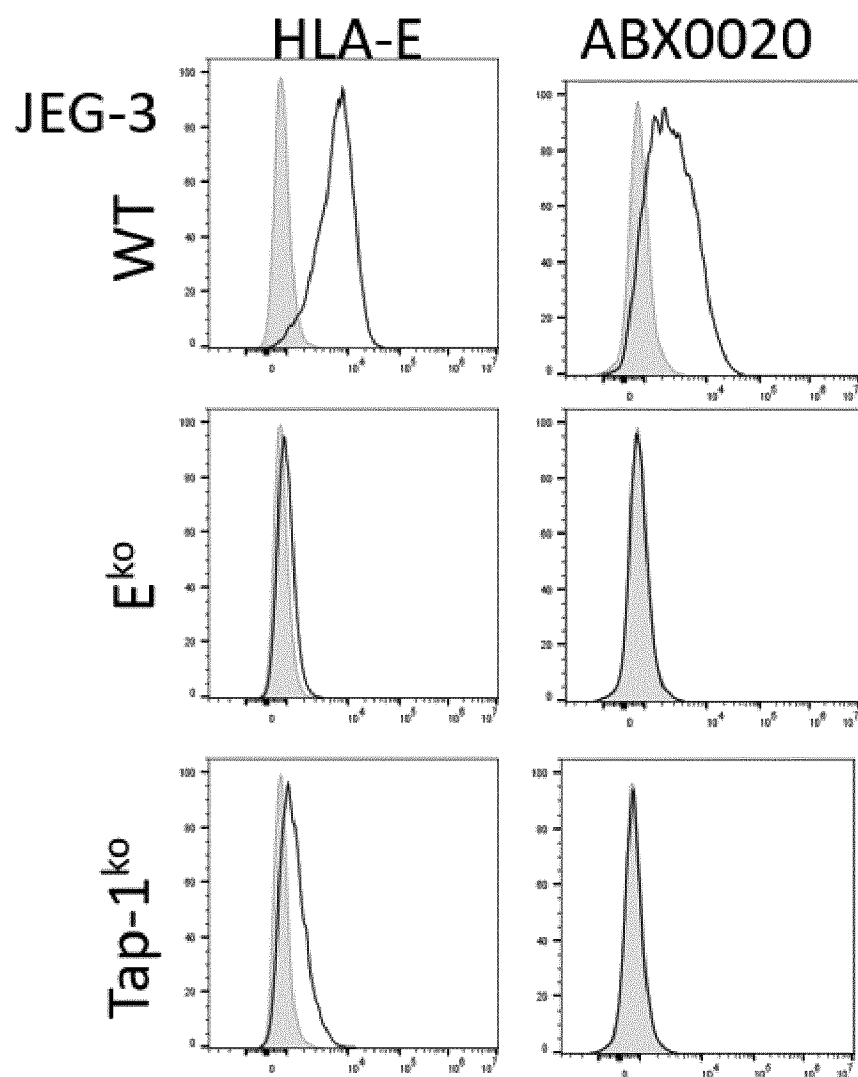
Фиг. 10А



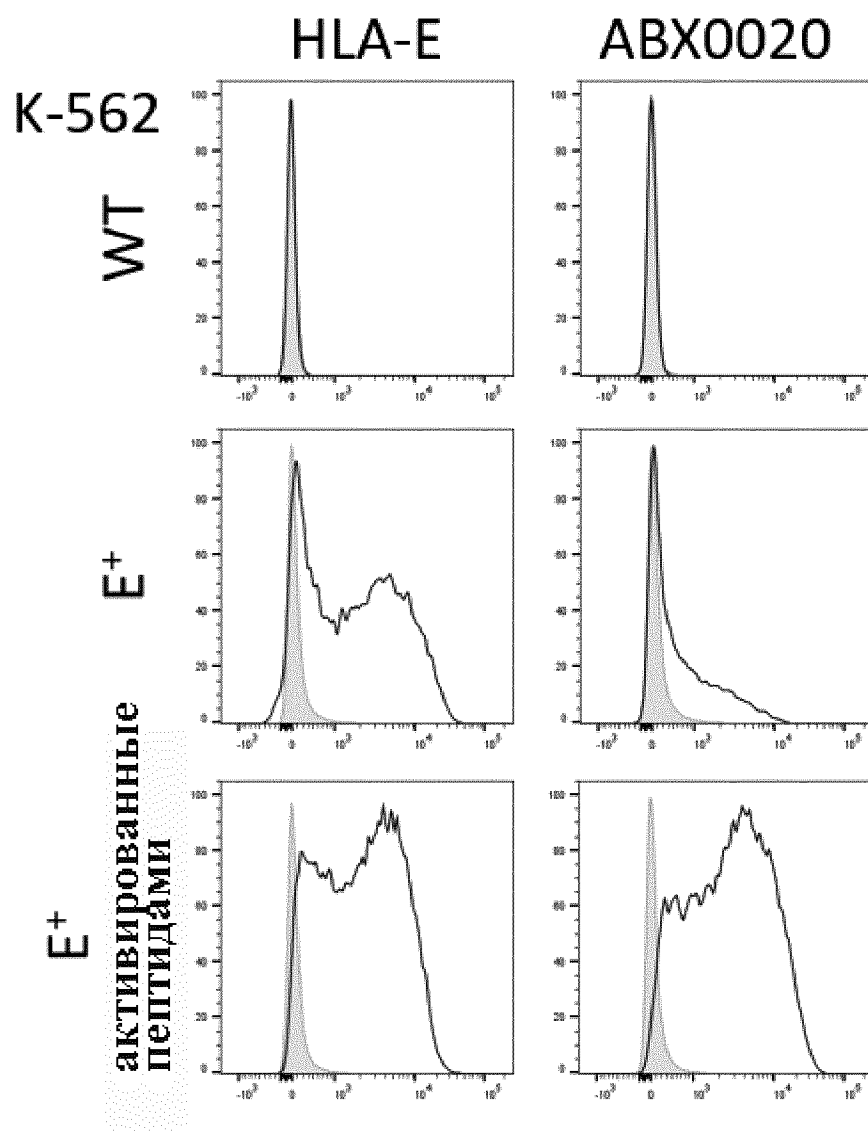
Фиг. 10В



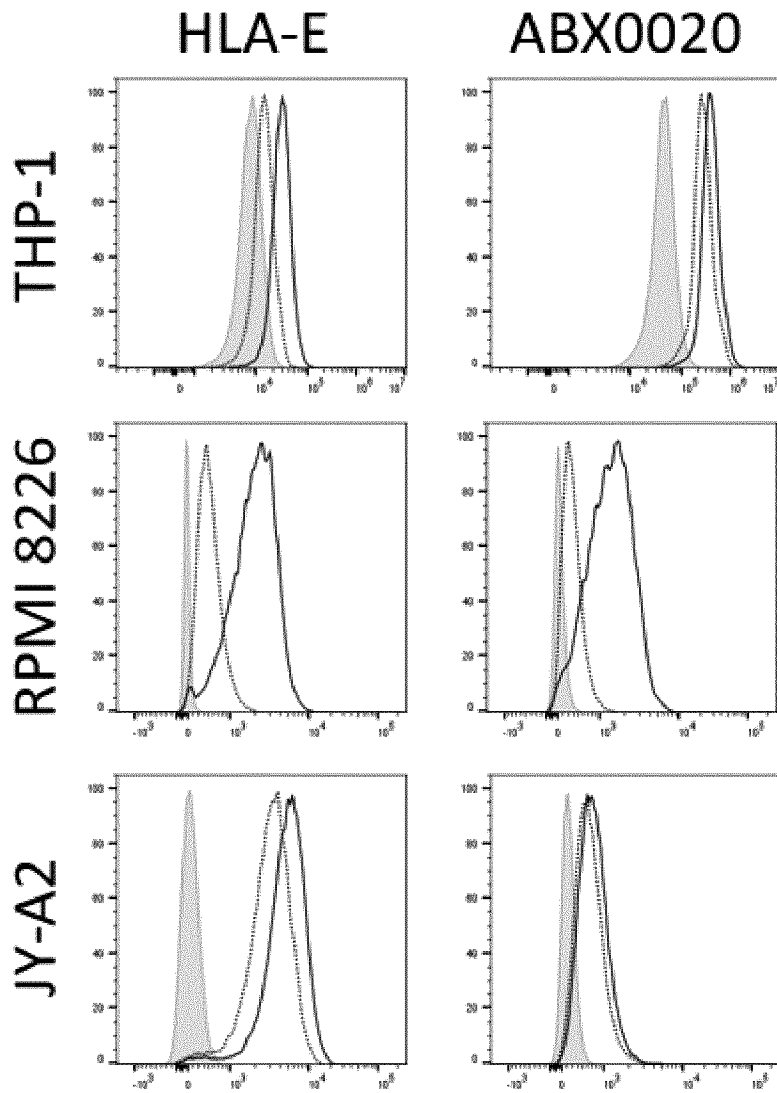
Фиг. 11А



Фиг. 11В

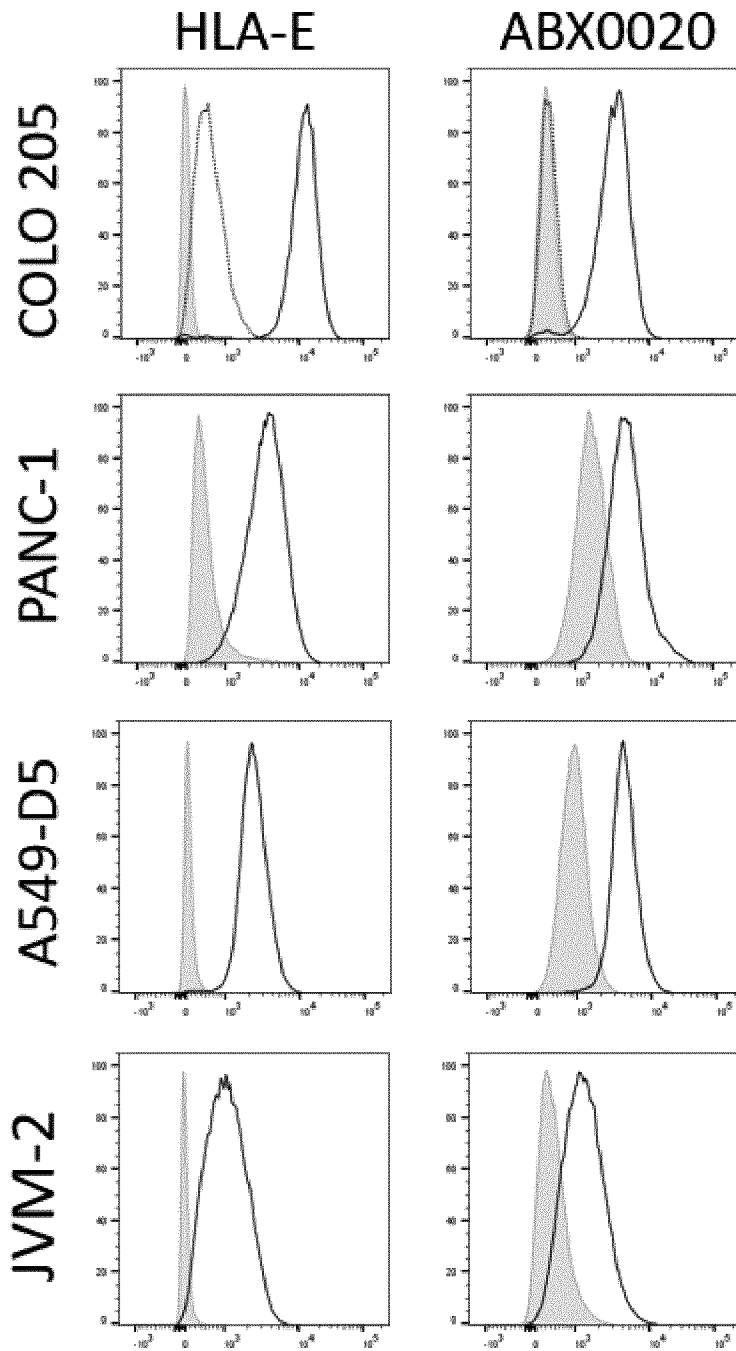


Фиг. 11С



Светло-серая заливка = изотип
 Жирная черная линия = +IFN γ
 Точечная черная линия = нестим.

Фиг. 11D

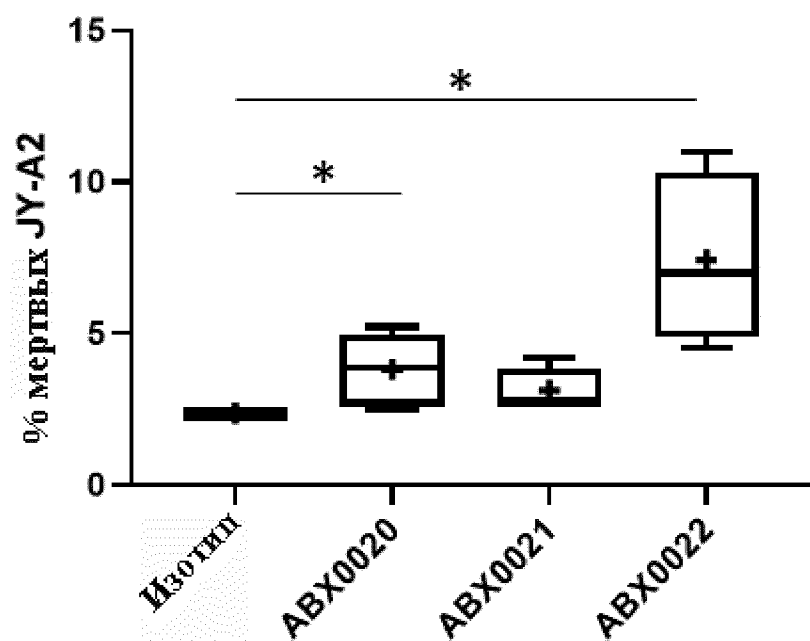


Светло-серая заливка = изотип

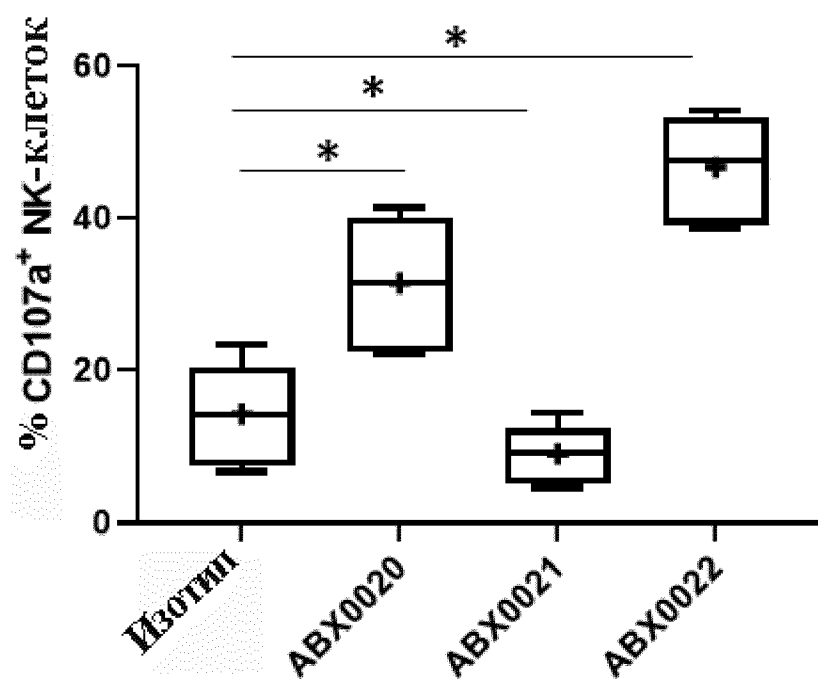
Жирная черная злиния = + IFN γ

Точечная черная линия = нестим.

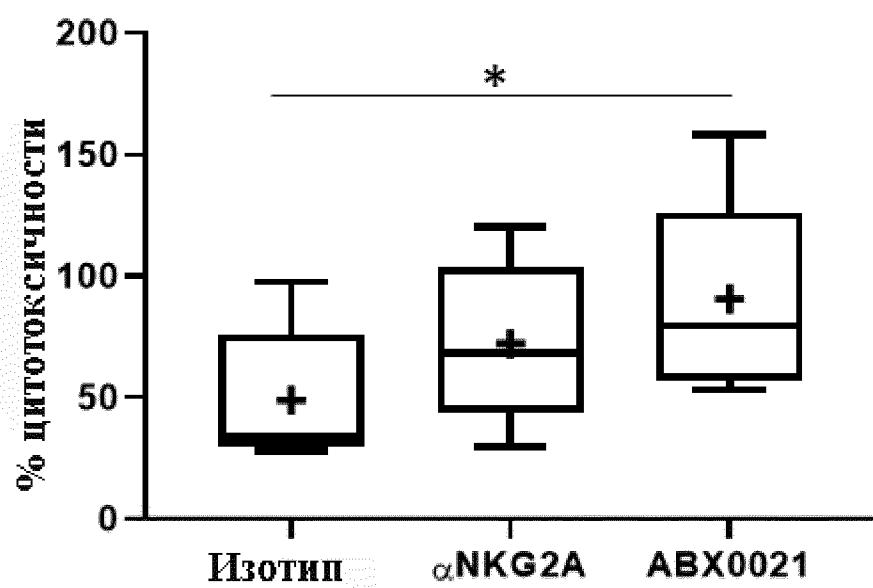
Фиг. 12А



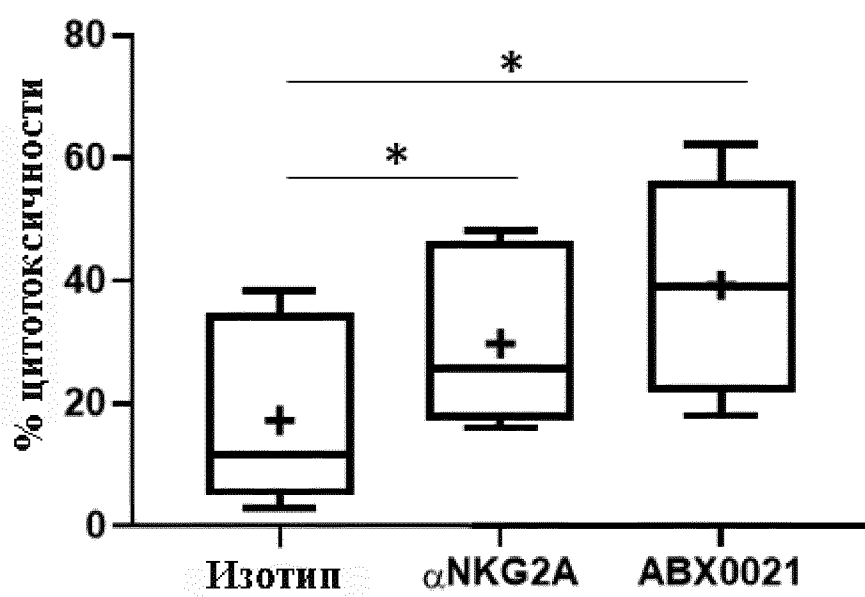
Фиг. 12В



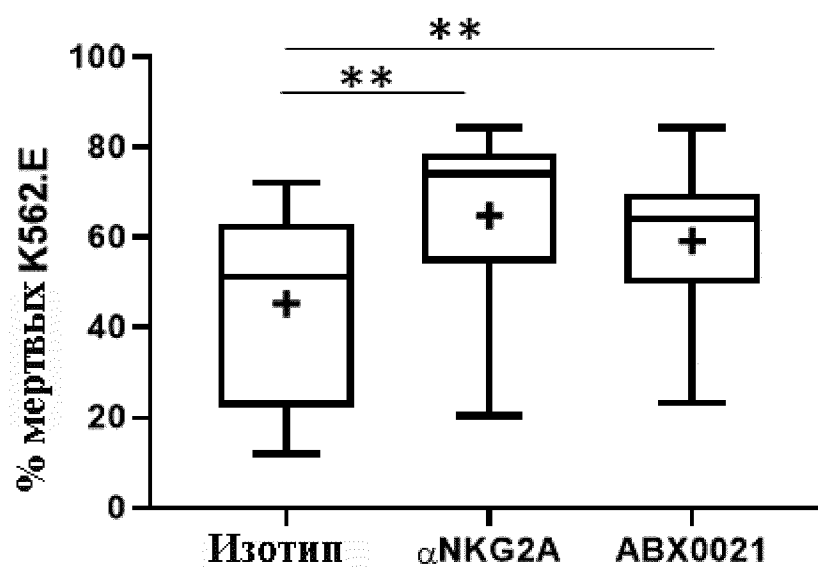
Фиг. 12С



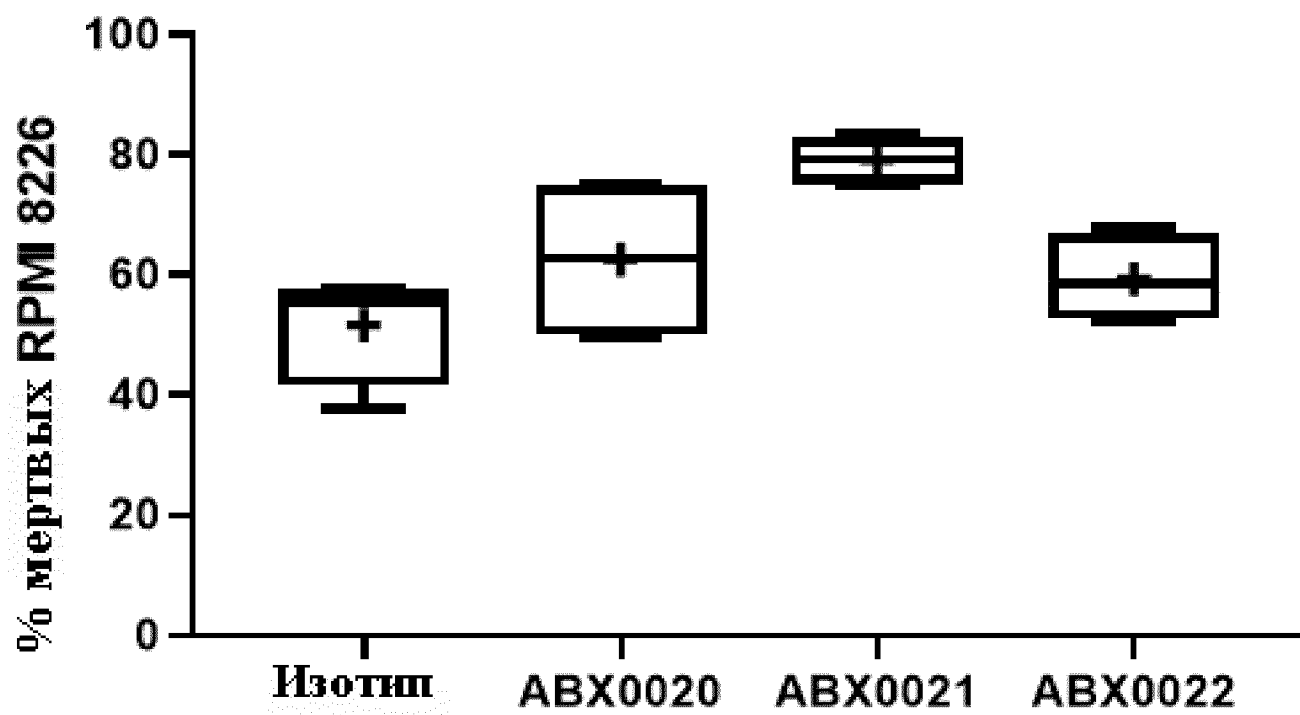
Фиг. 12D



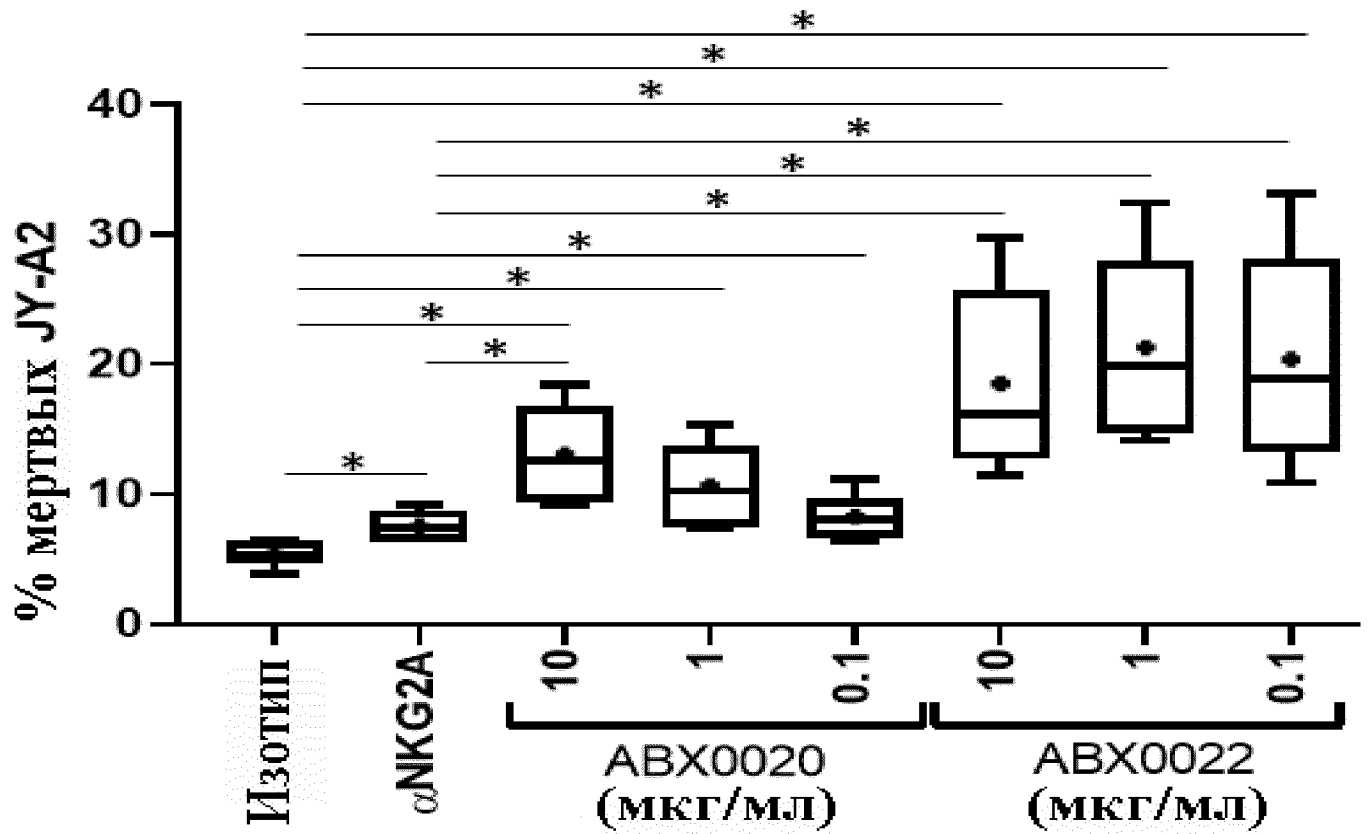
Фиг. 12Е



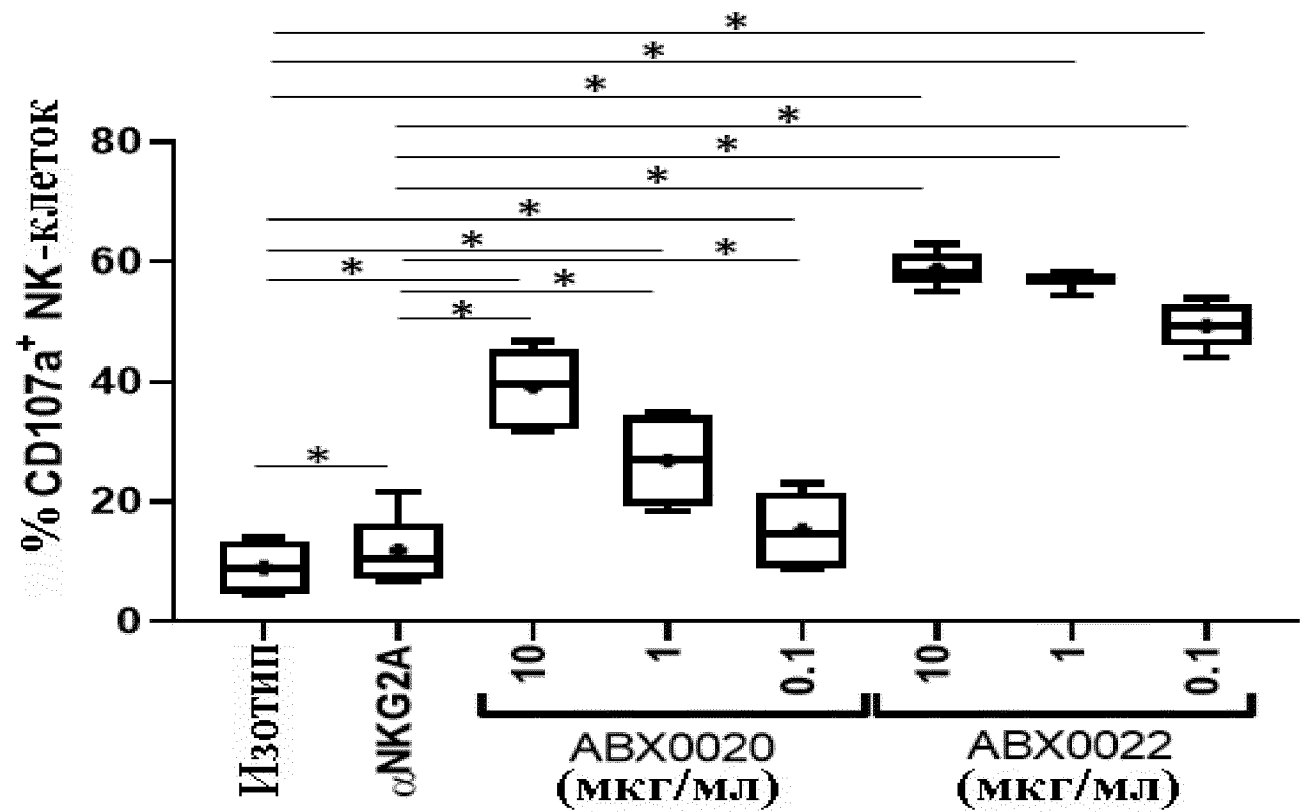
Фиг. 12F



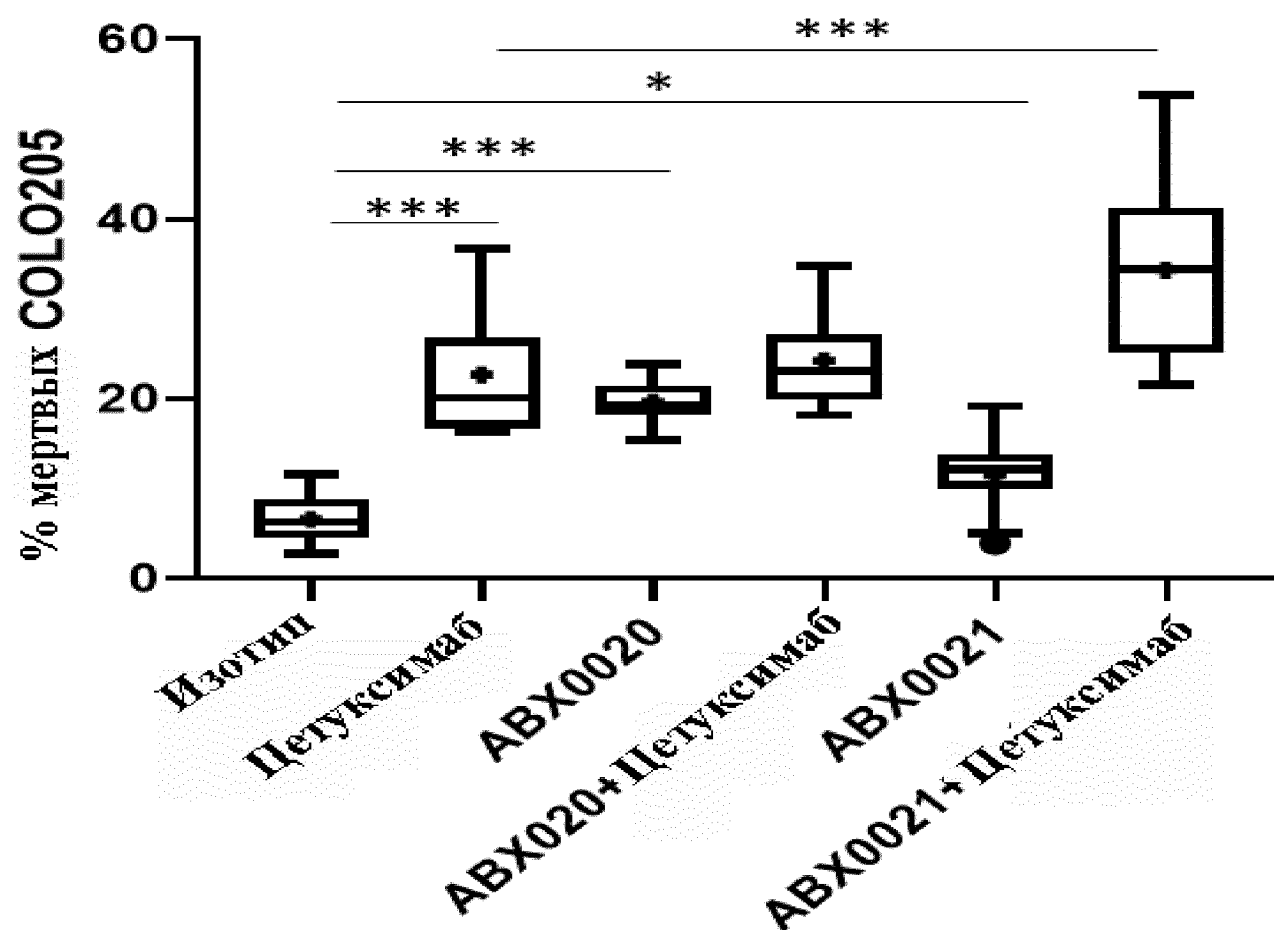
Фиг. 12G



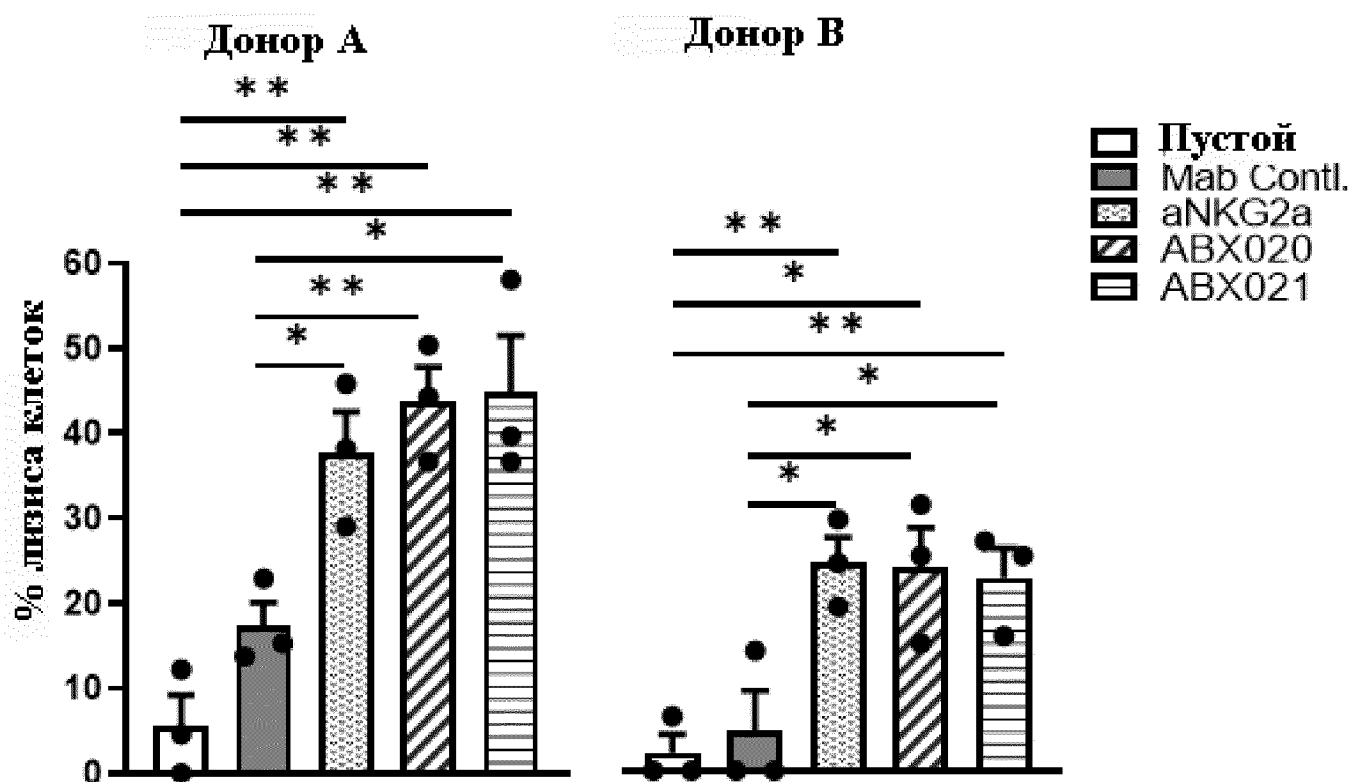
Фиг. 12H



Фиг. 12I

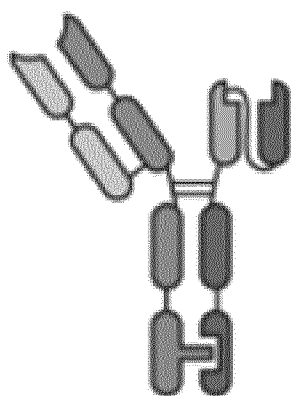


Фиг. 13



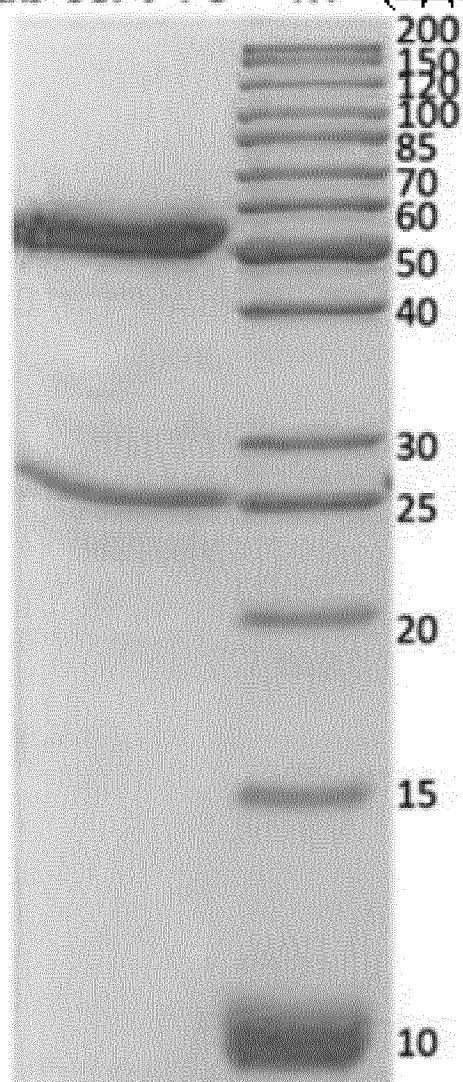
Фиг. 14А

Fab-scFv-Fc



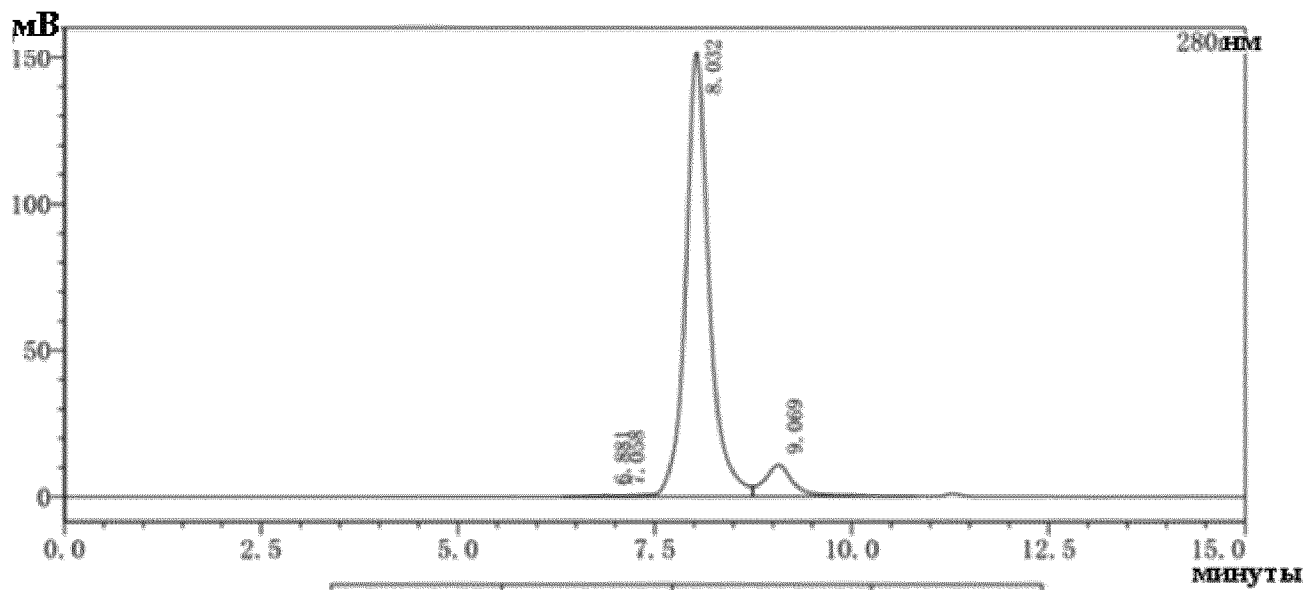
Восстанавливающий SDS-PAGE

Fab-scFv-Fc M (кДа)



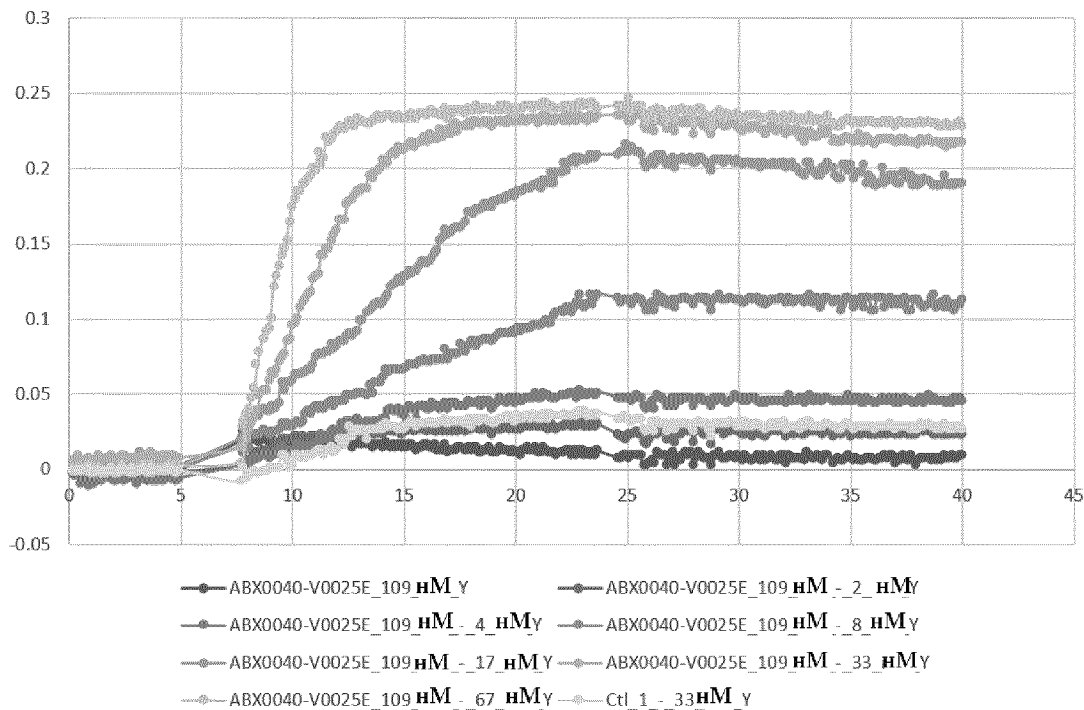
Фиг. 14В

Эксцизионная ВЭЖХ



	Время (мин)	Площадь	% площади
1	6.881	8758	0.253
2	7.058	1238	0.036
3	8.032	3166779	91.596
4	9.069	280564	8.115

Фиг. 14С

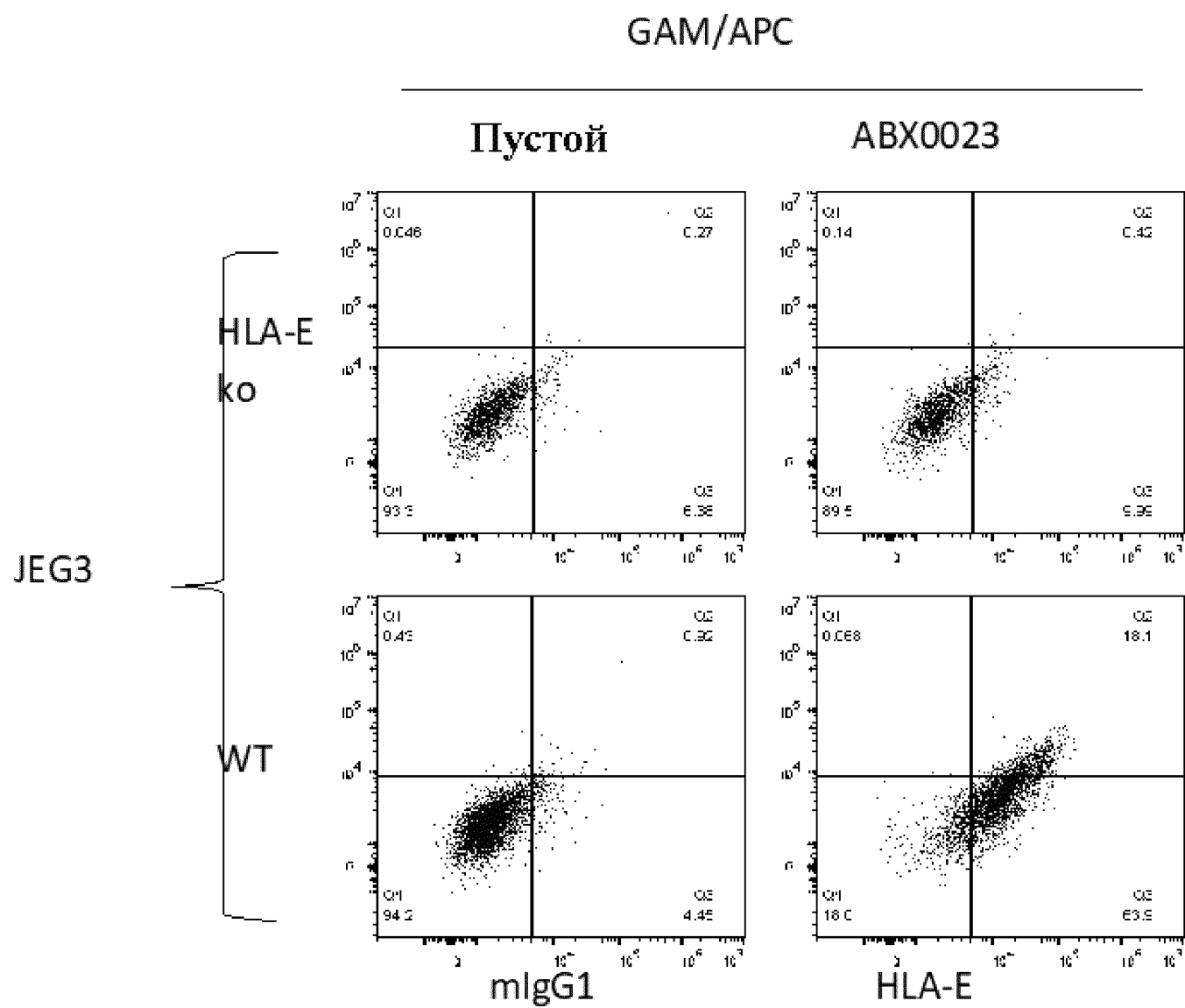


K_a (1/(M*s))
7.50e4 (+/- 8.142e2)

k_d (1/s)
1.18e-4 (+/- 1.05e-5)

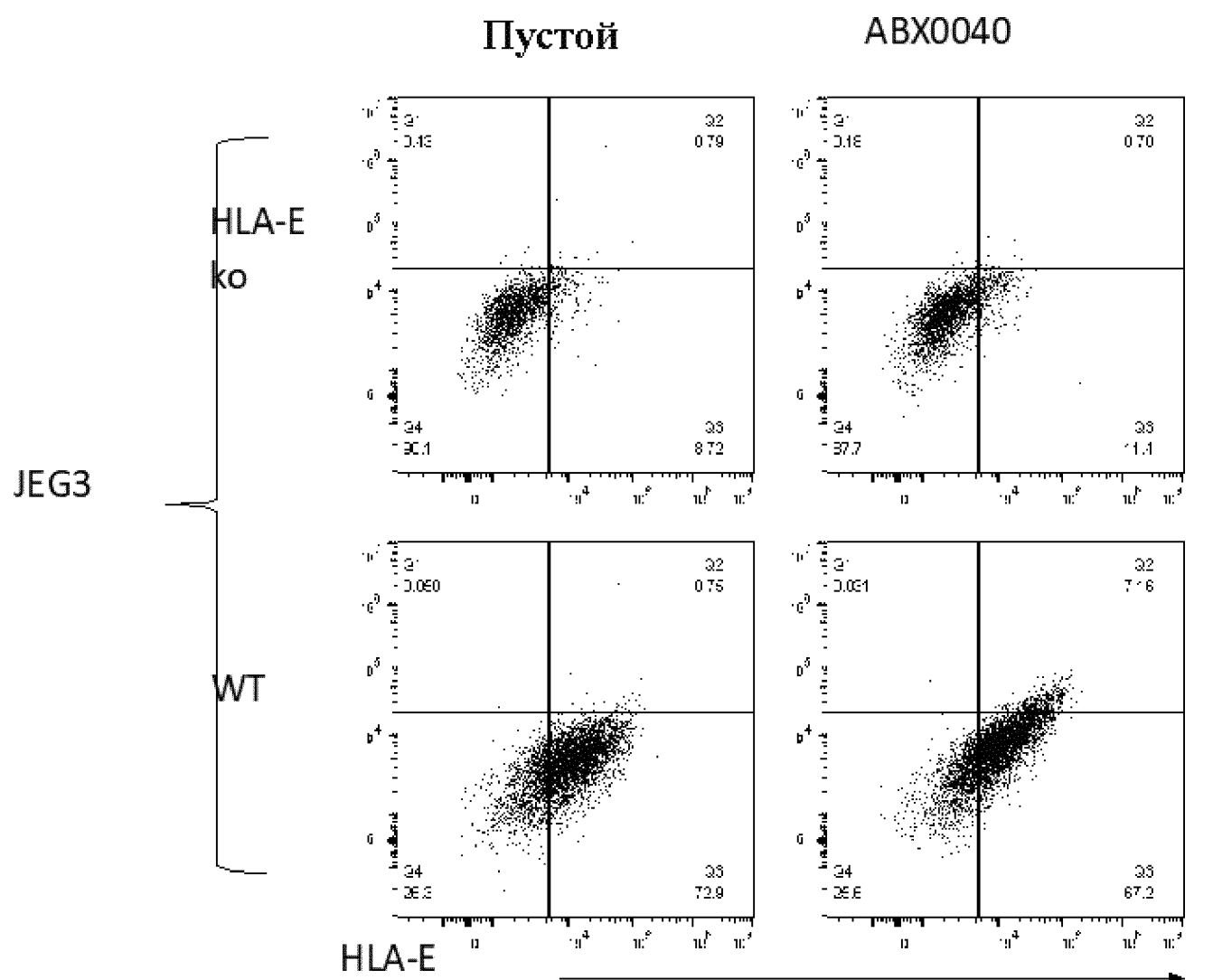
KD (M)
1.57e-9 (1.57e-10)

Фиг.16А

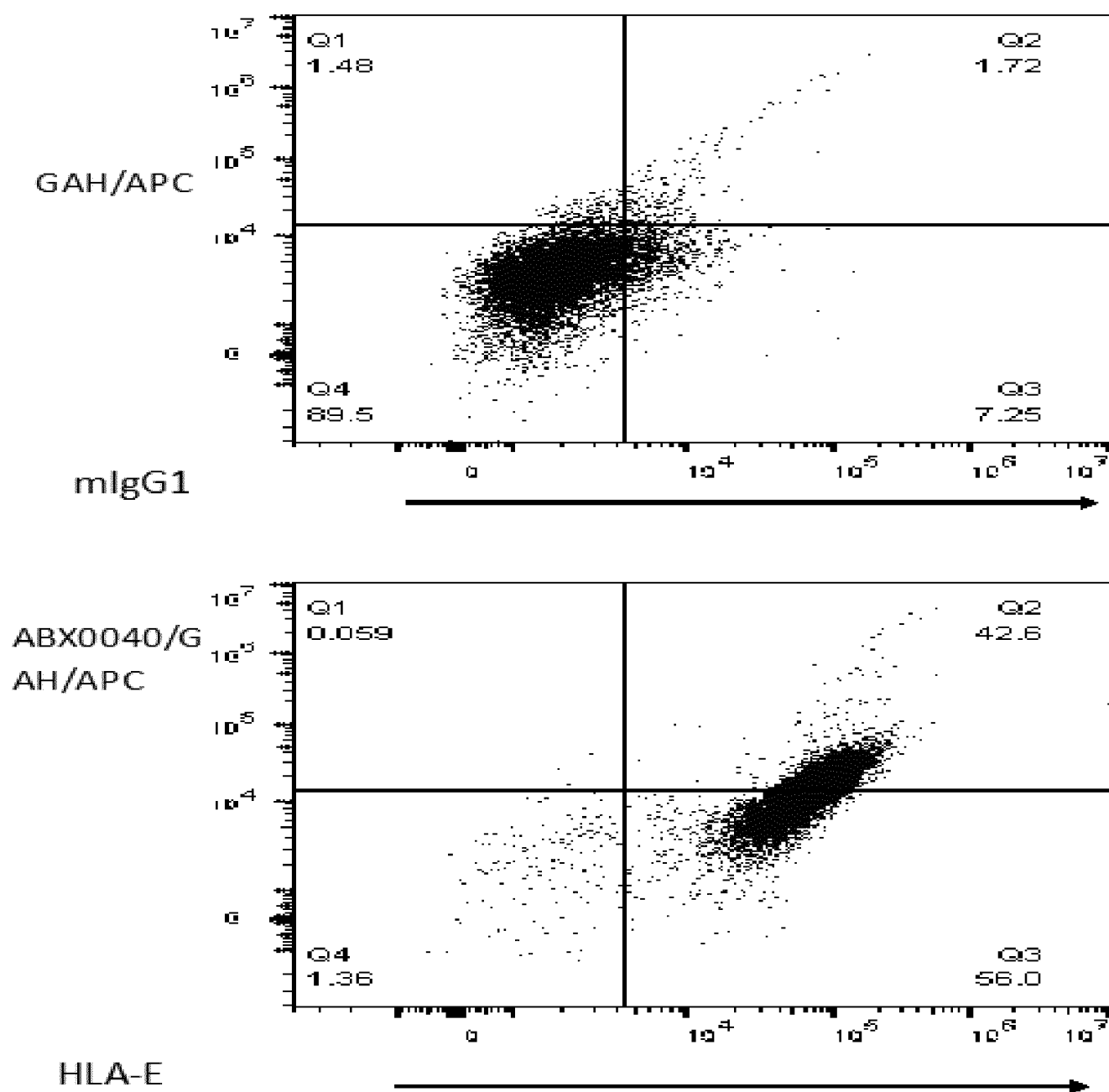


Фиг. 16В

GAH/APC

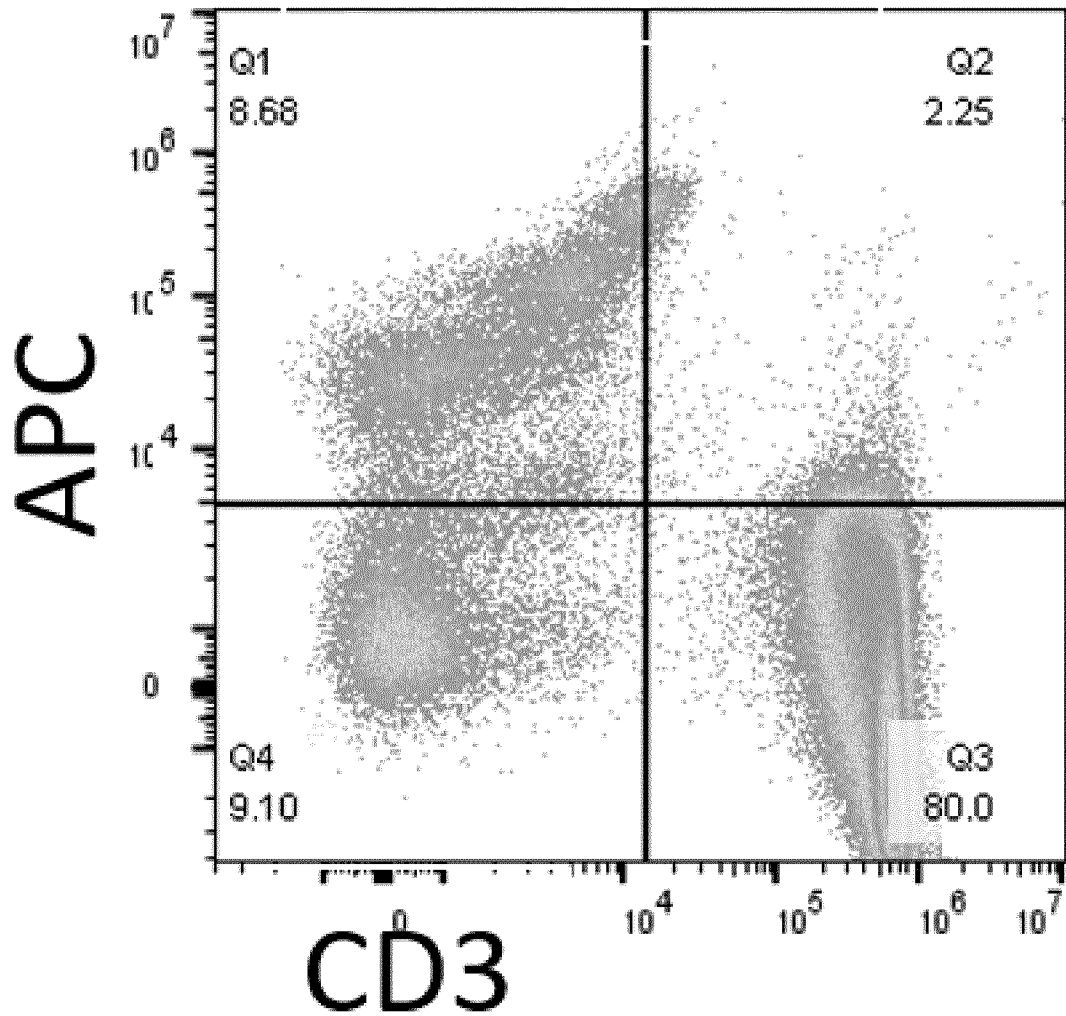


Фиг. 17

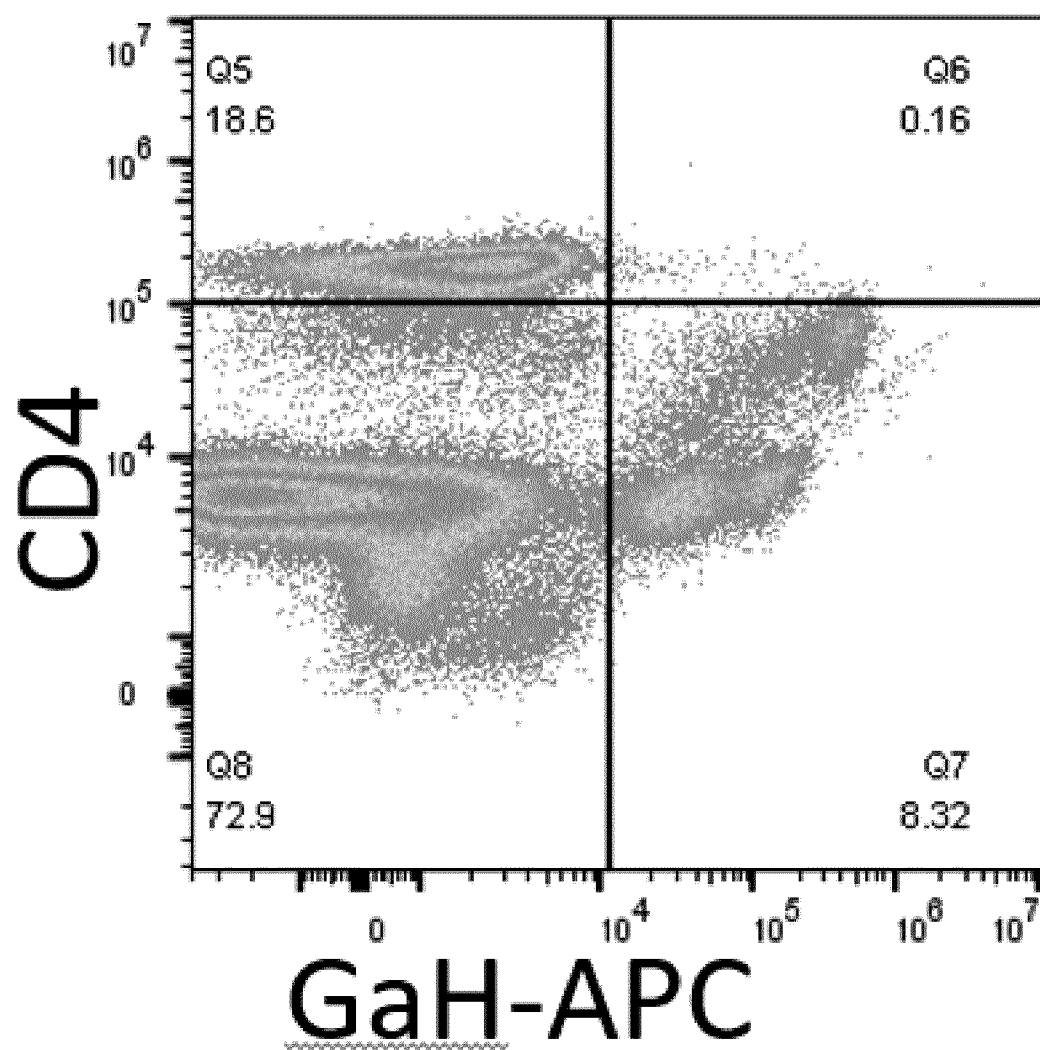
THP-1+IFN γ 

Фиг. 18А

GAH/APC +aCD3



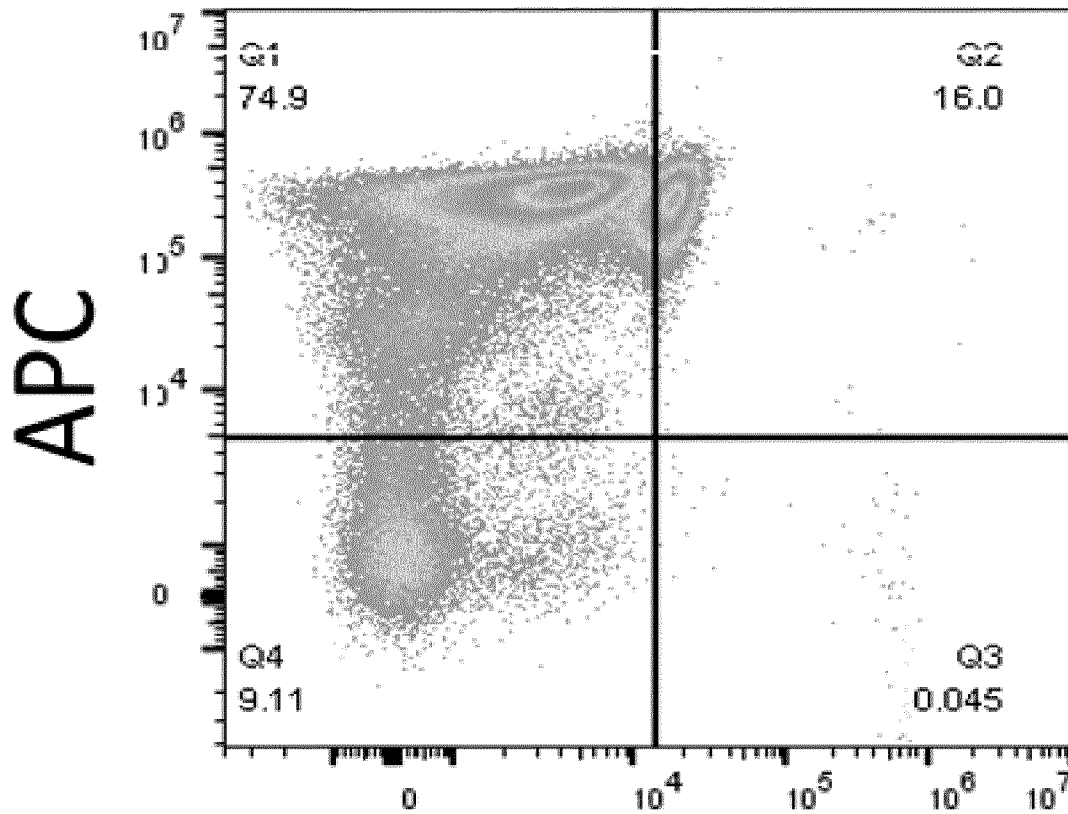
Фиг. 18В



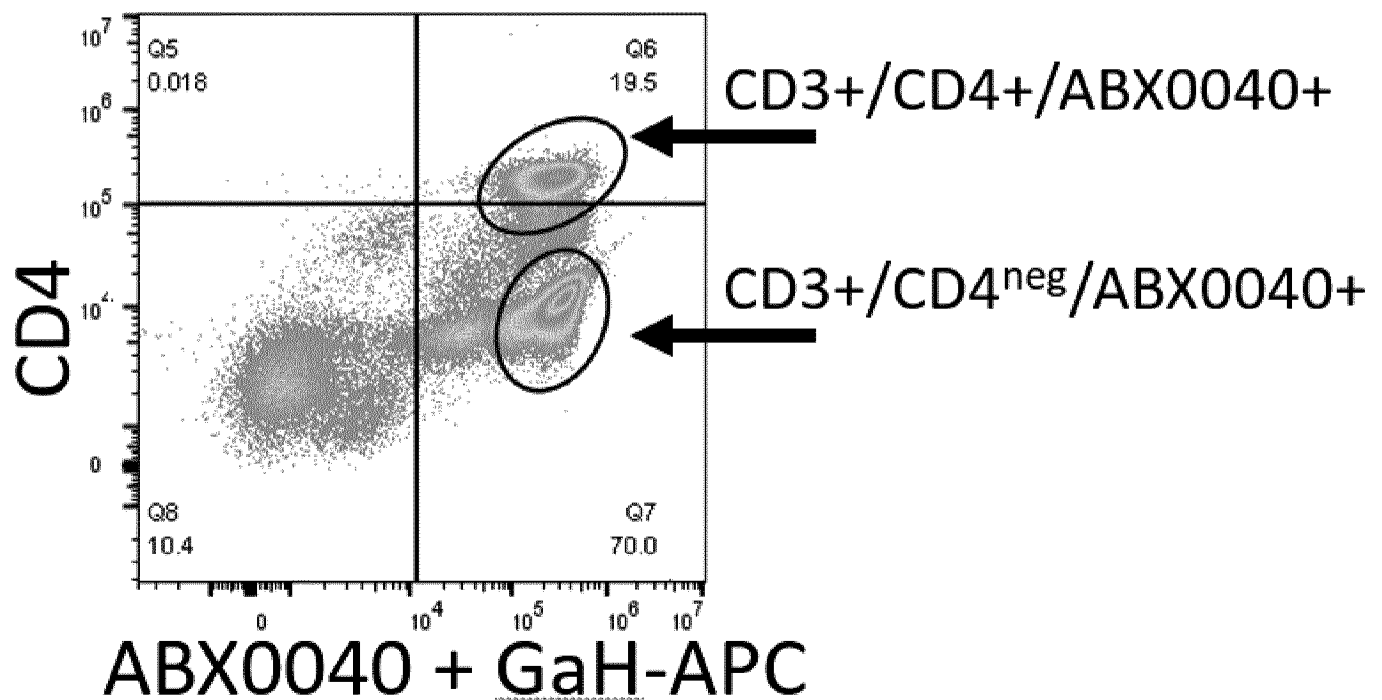
Фиг. 18С

ABX40/GaH/APC

Без aCD3

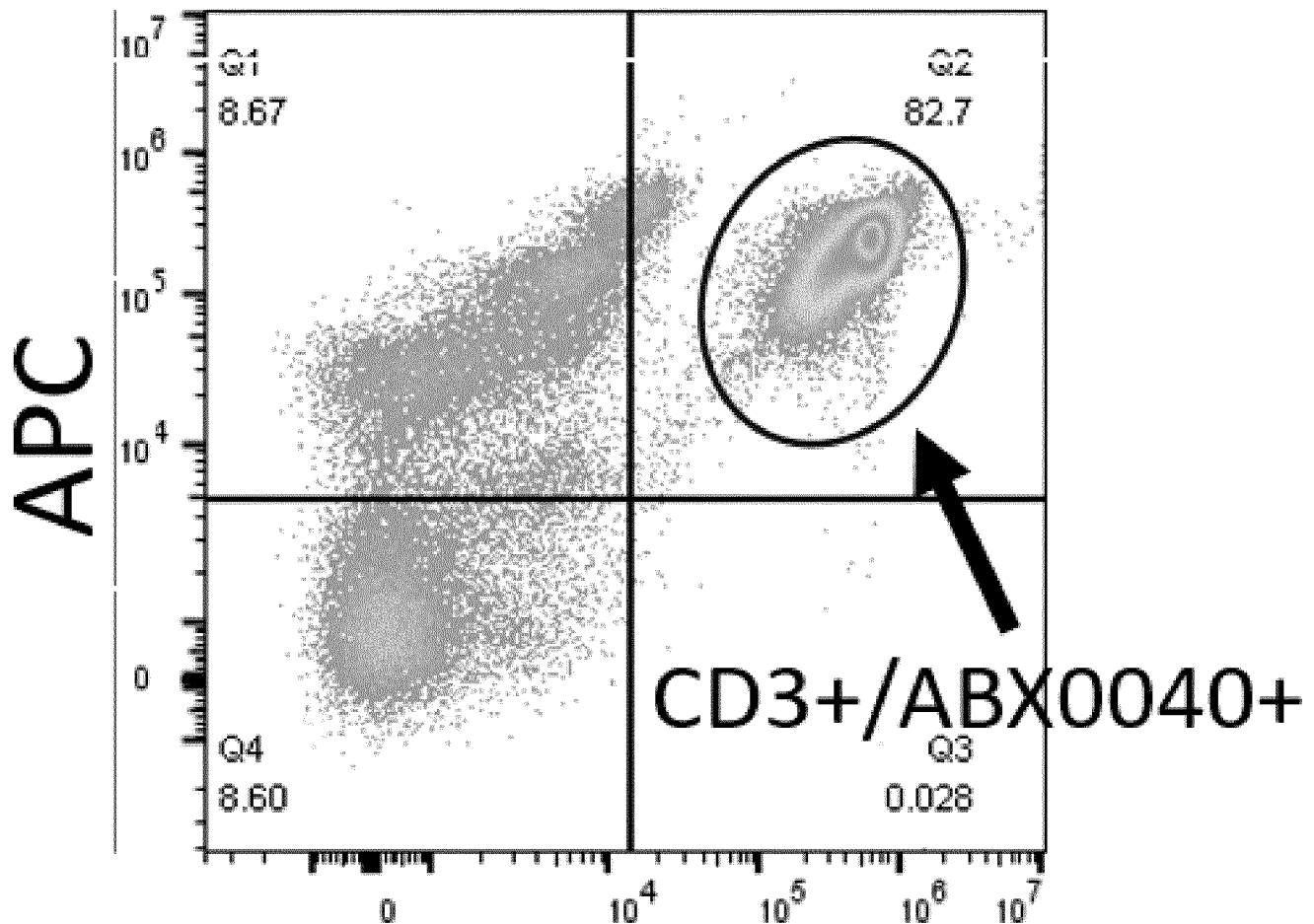


Фиг. 18D

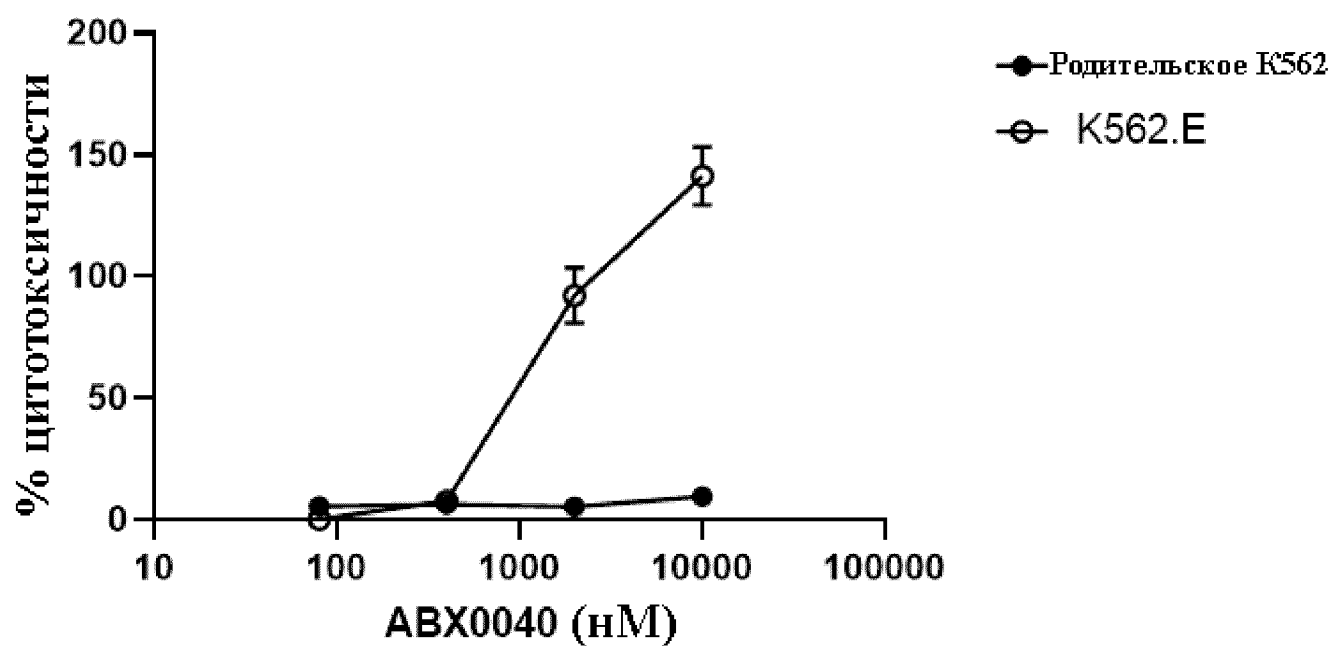


ABX40/GAII/APC

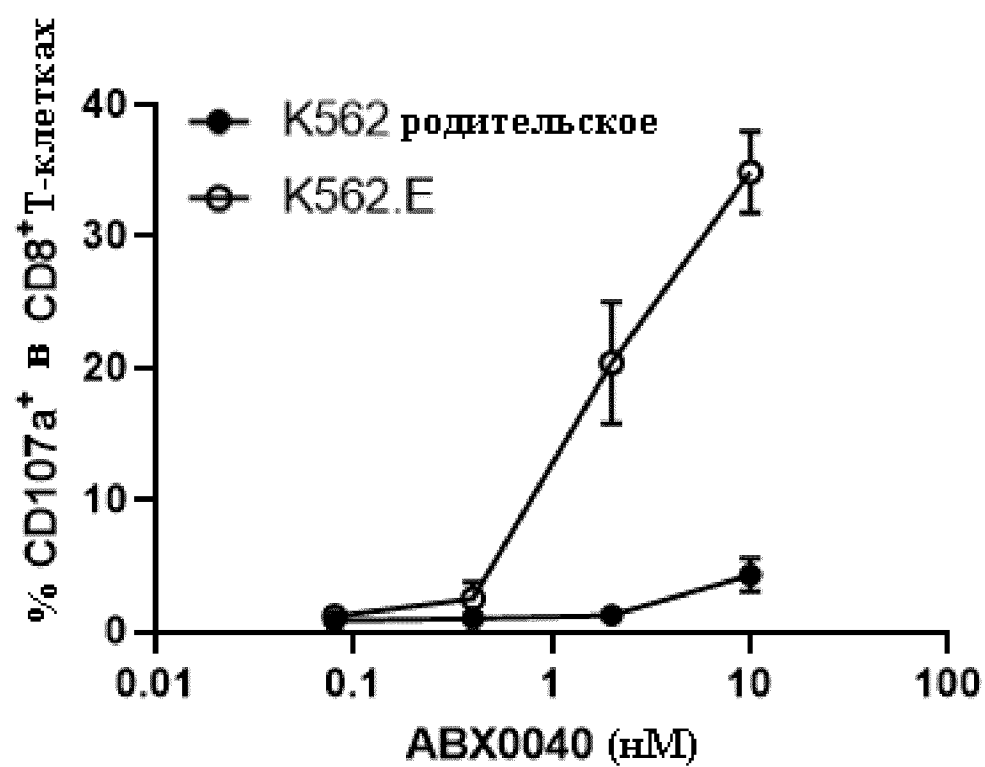
+aCD3



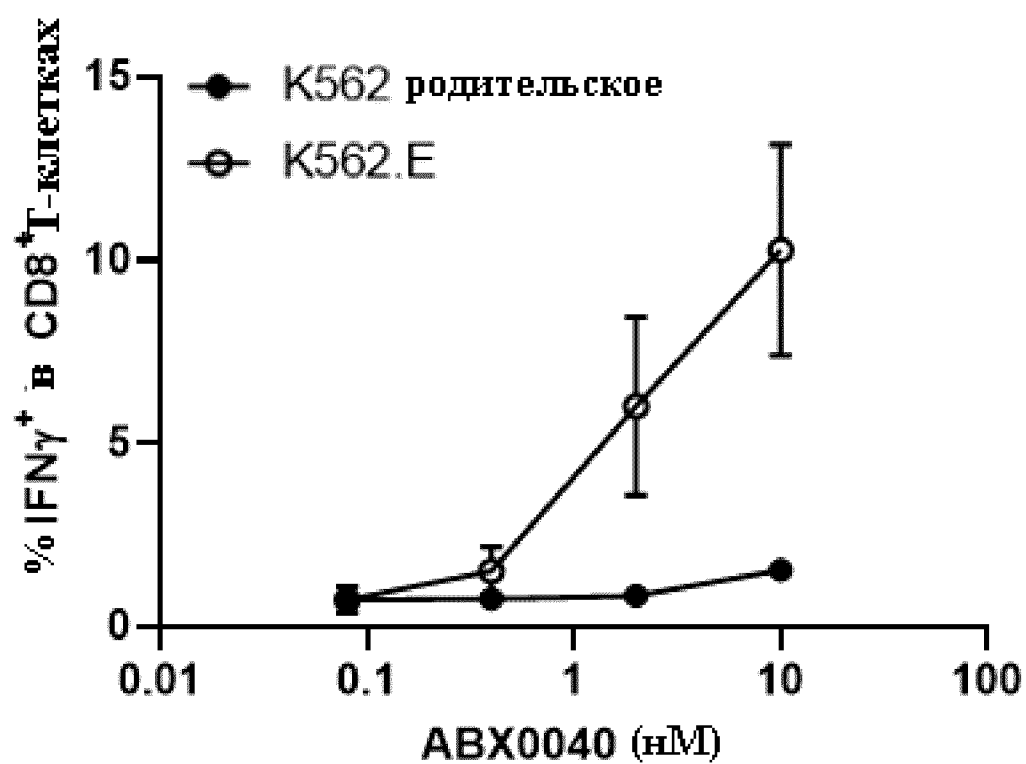
Фиг. 19А

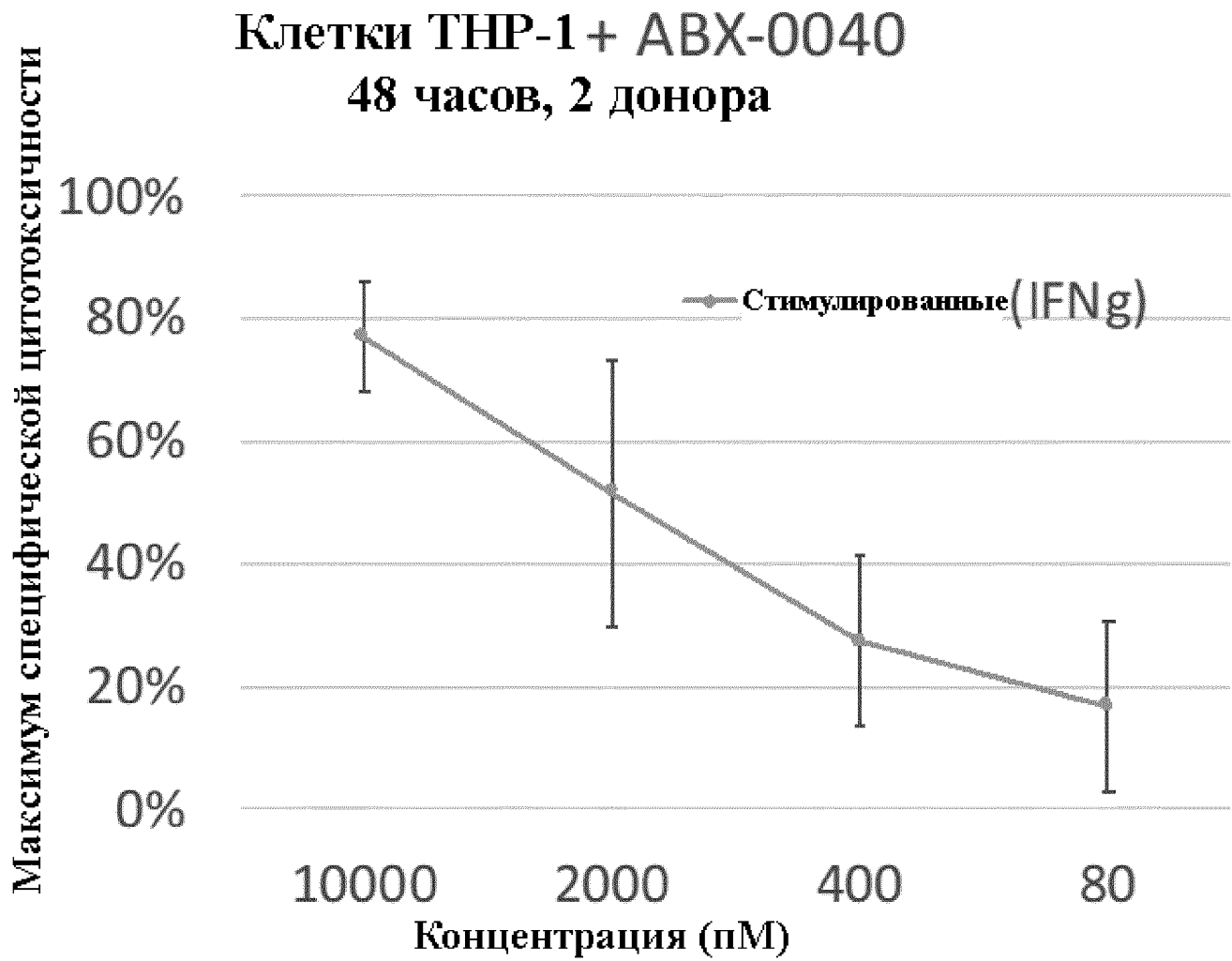


Фиг. 19В

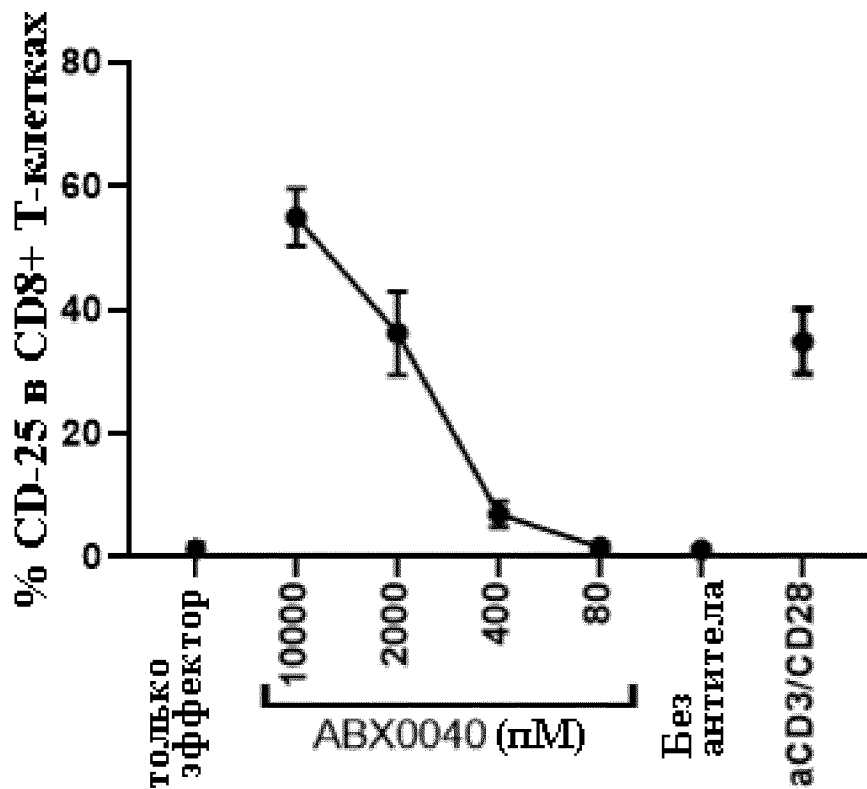


Фиг. 19С

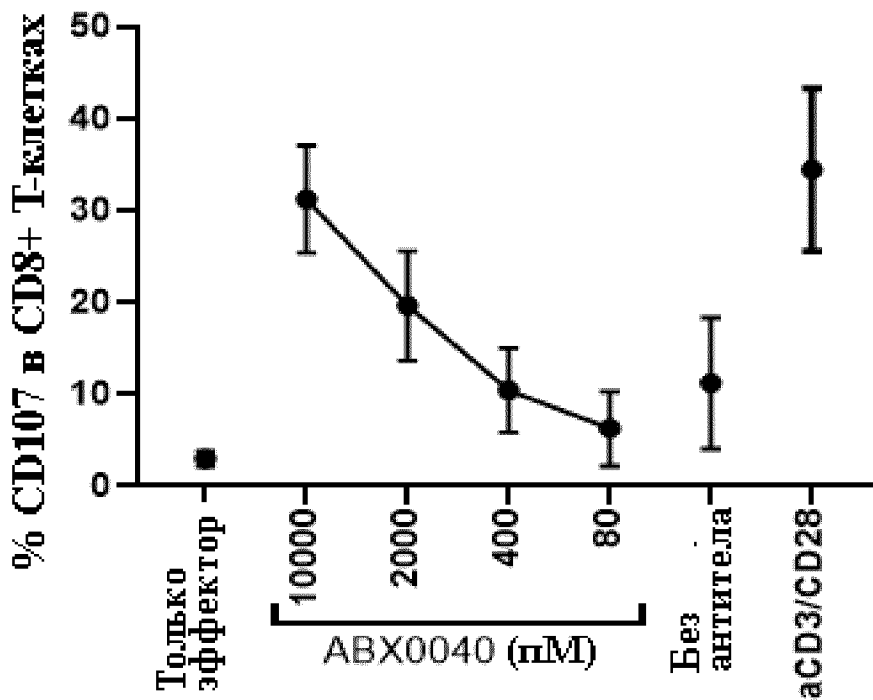




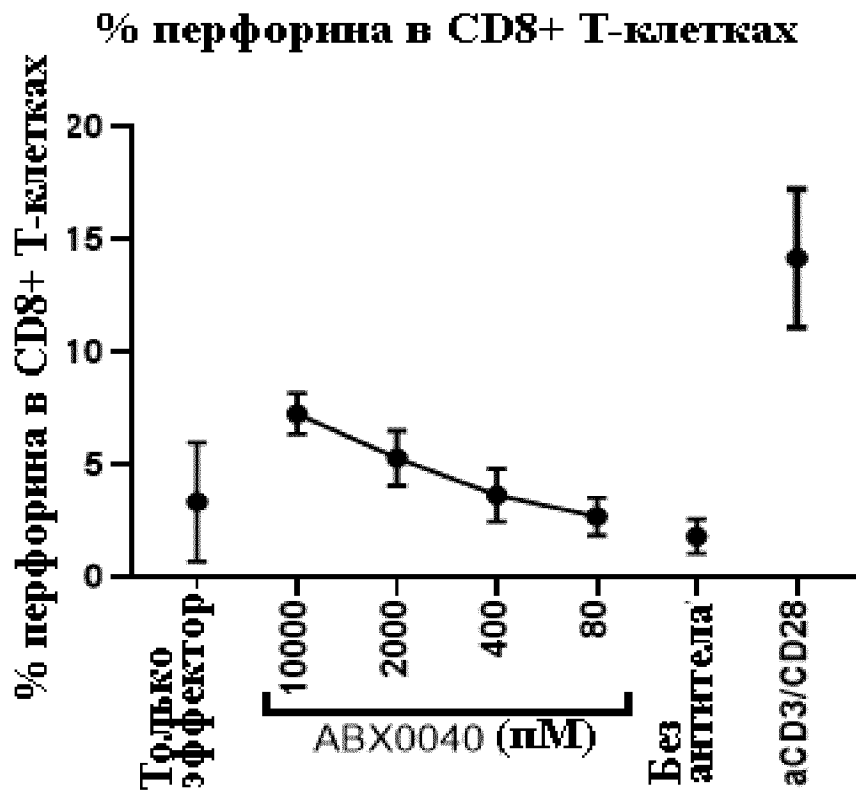
Фиг. 20В

% CD-25 в CD8+ Т-клетках

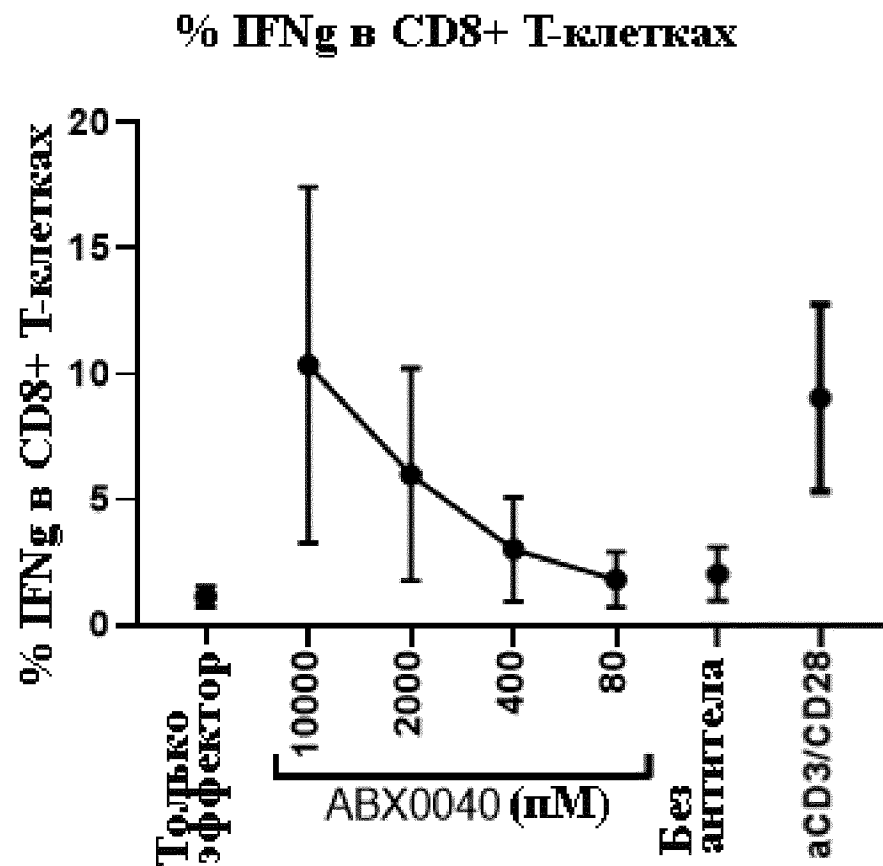
Фиг. 20С

% CD107 в CD8+ Т-клетках

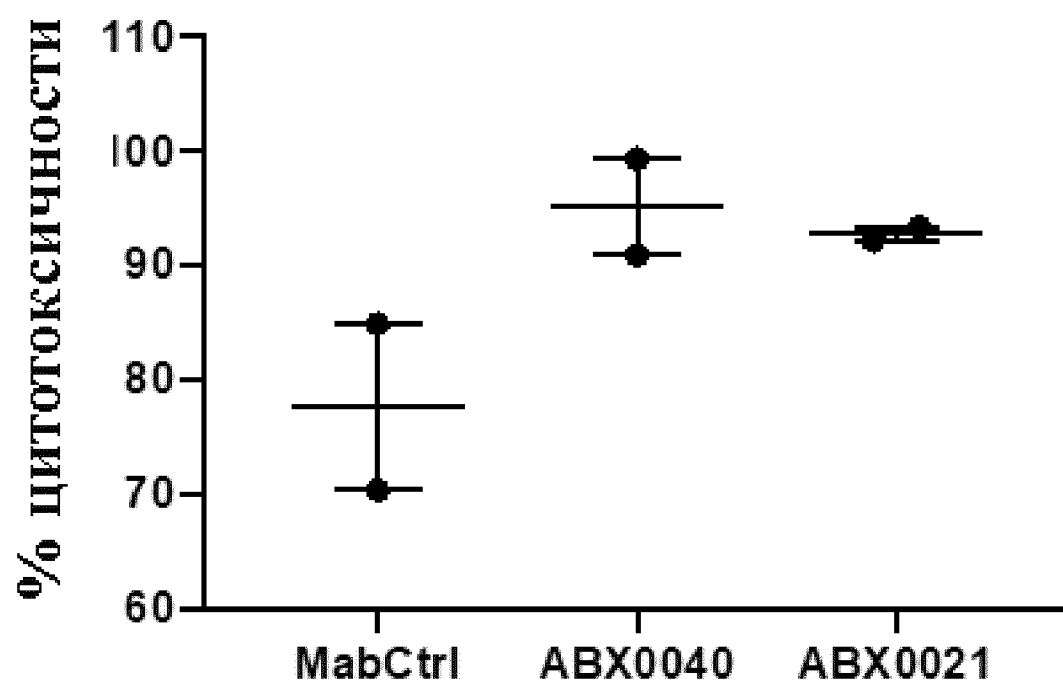
Фиг. 20D



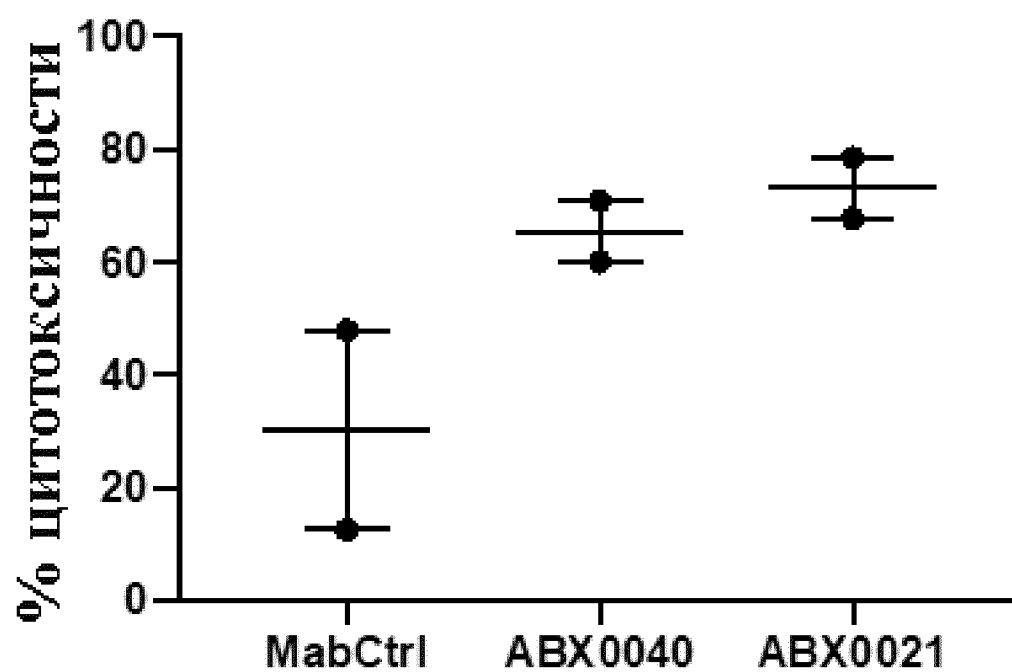
Фиг. 20E



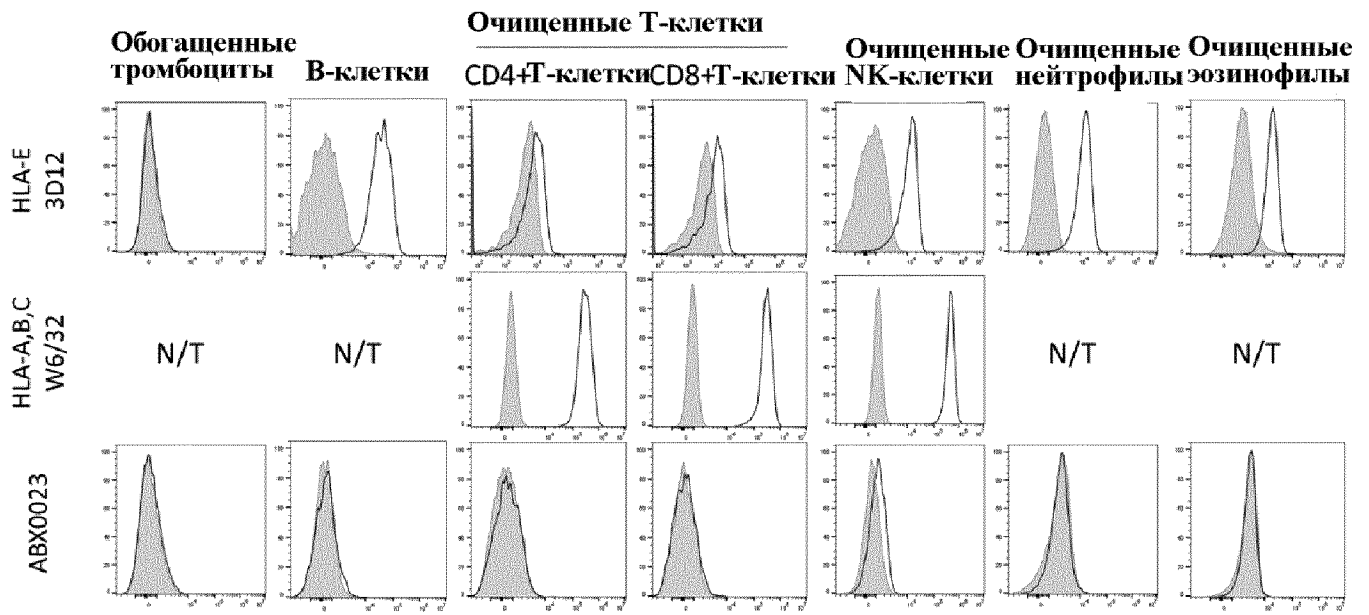
Фиг. 21А



Фиг. 21В



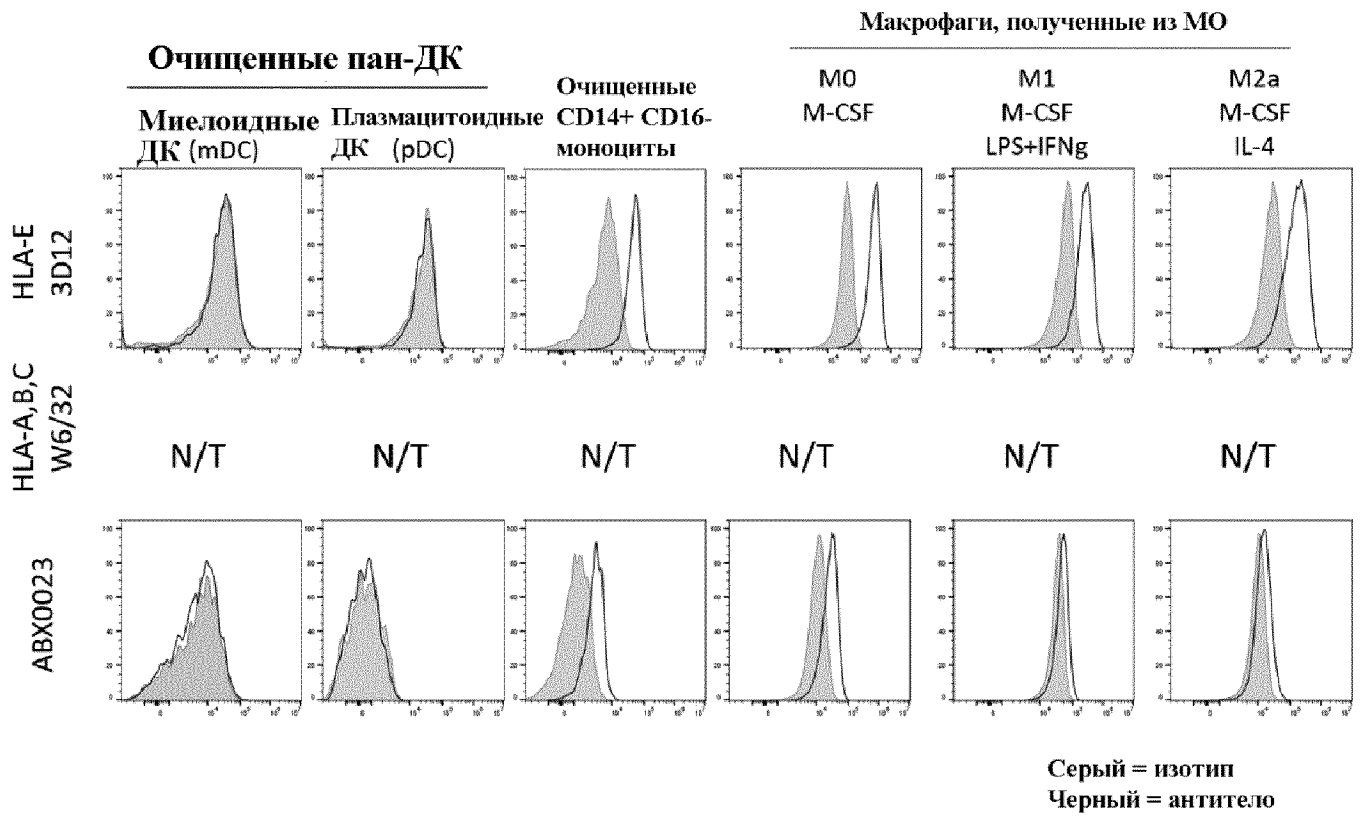
Фиг. 22А



Серый = изотип

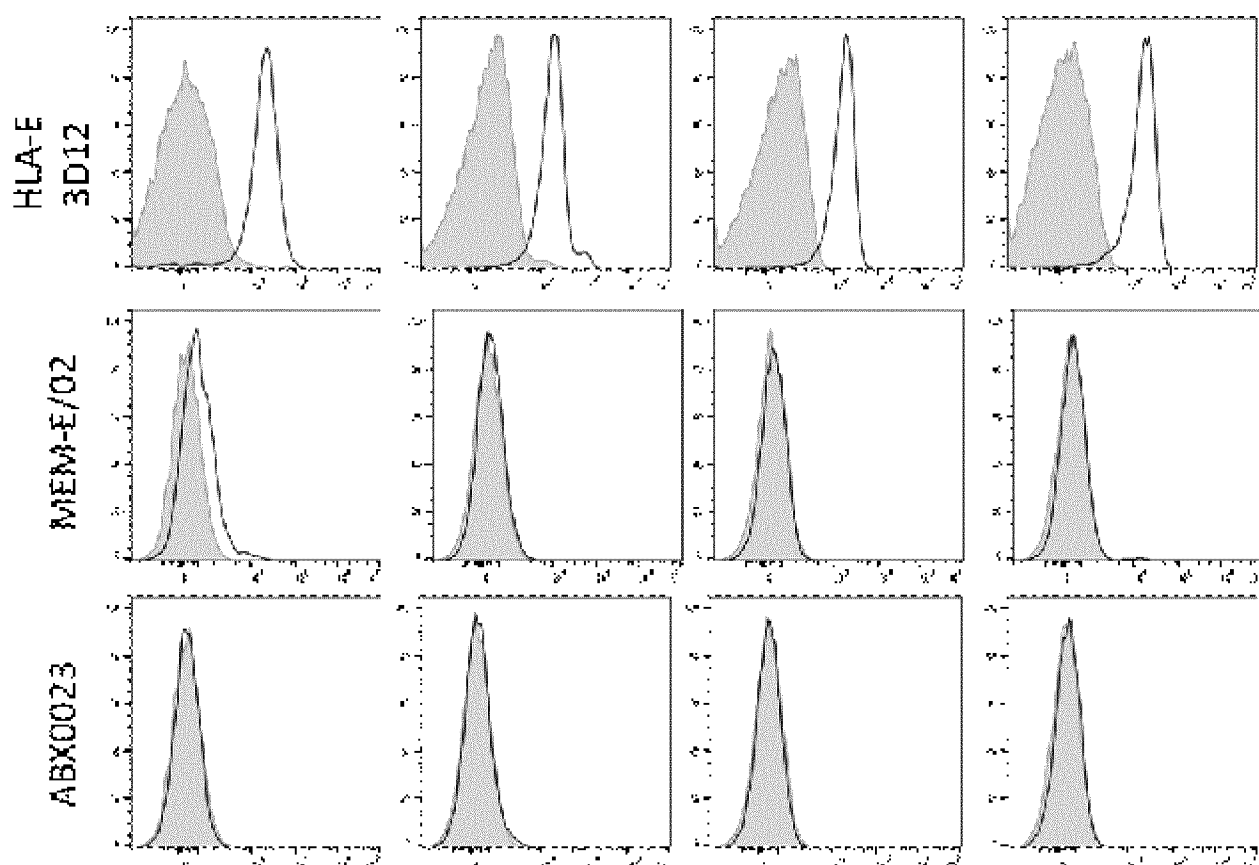
Черный = антитело

Фиг. 22В



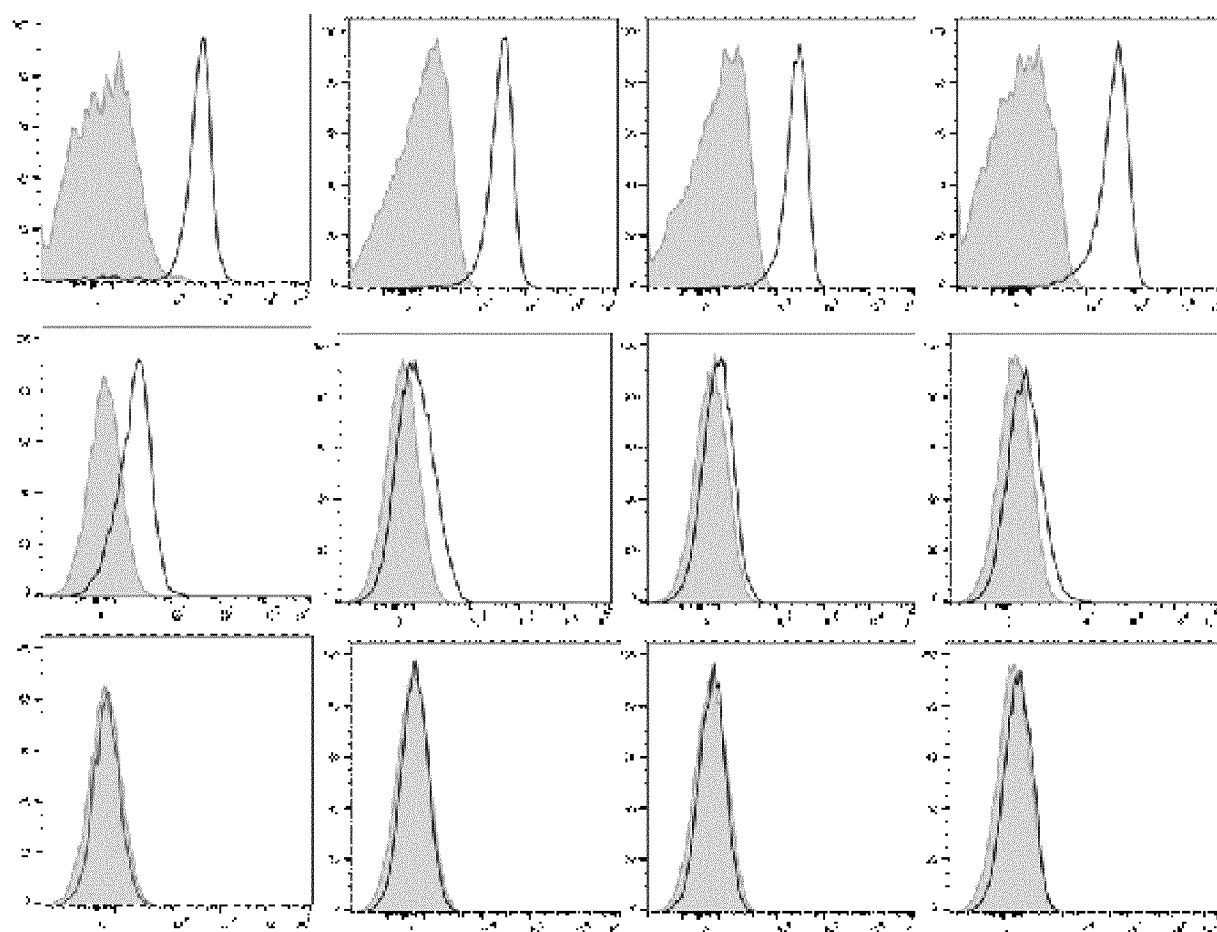
РВМС (нестимулированные)

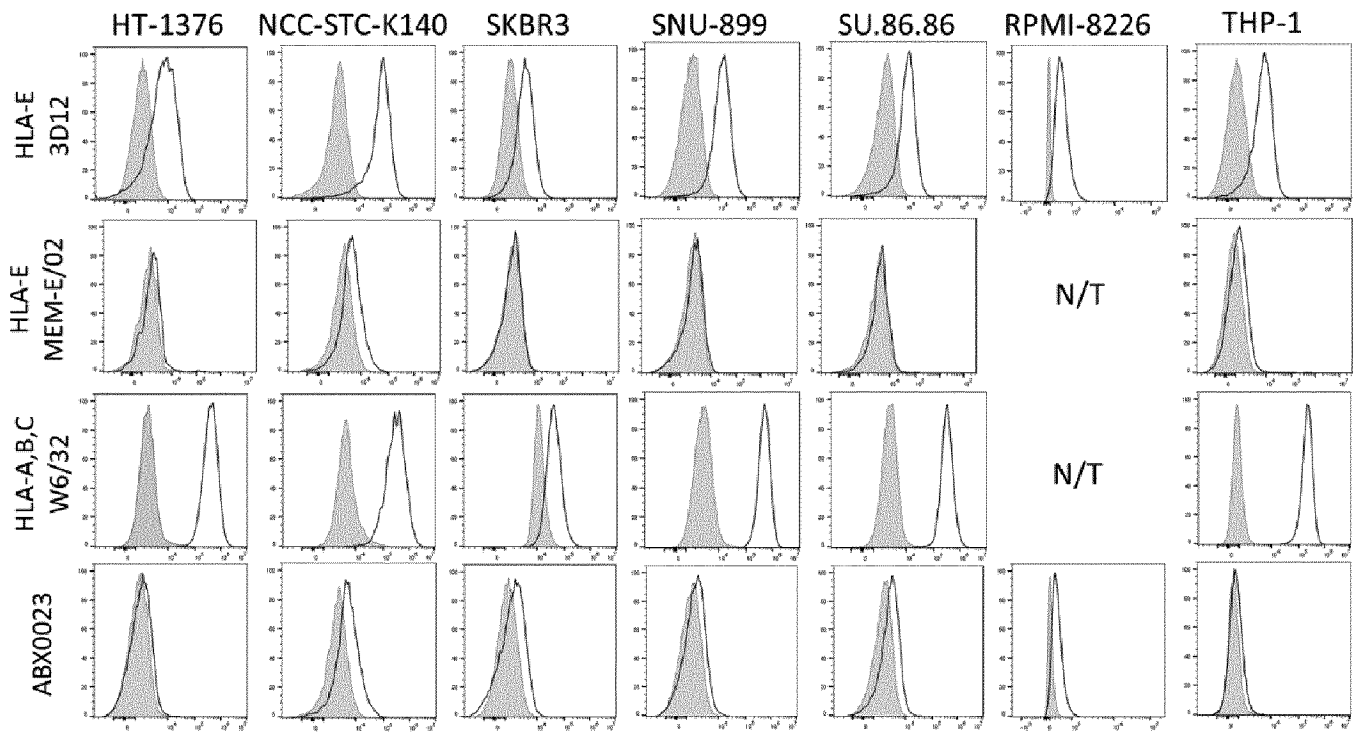
В-клетки CD4+Т-клетки CD8+ Т-клетки NK-клетки

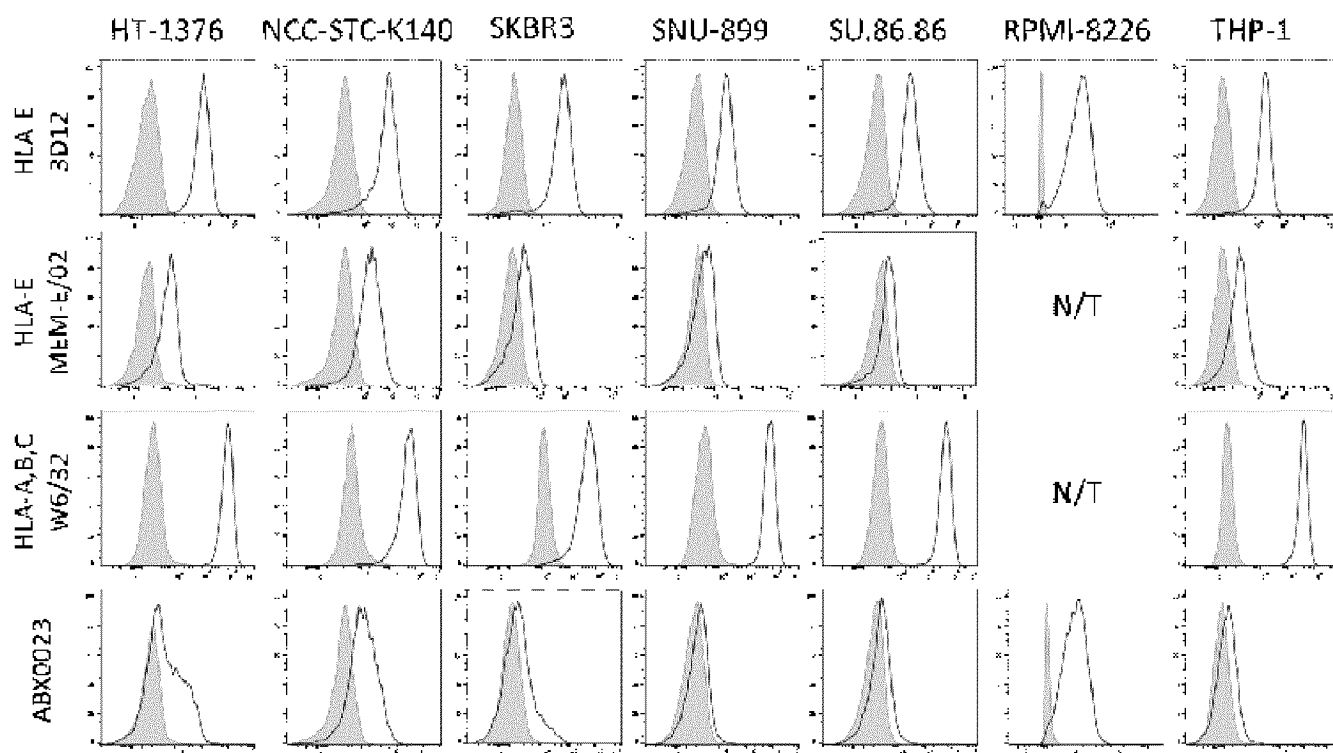


РВМС (стимулированные в течение ночи IFN γ)

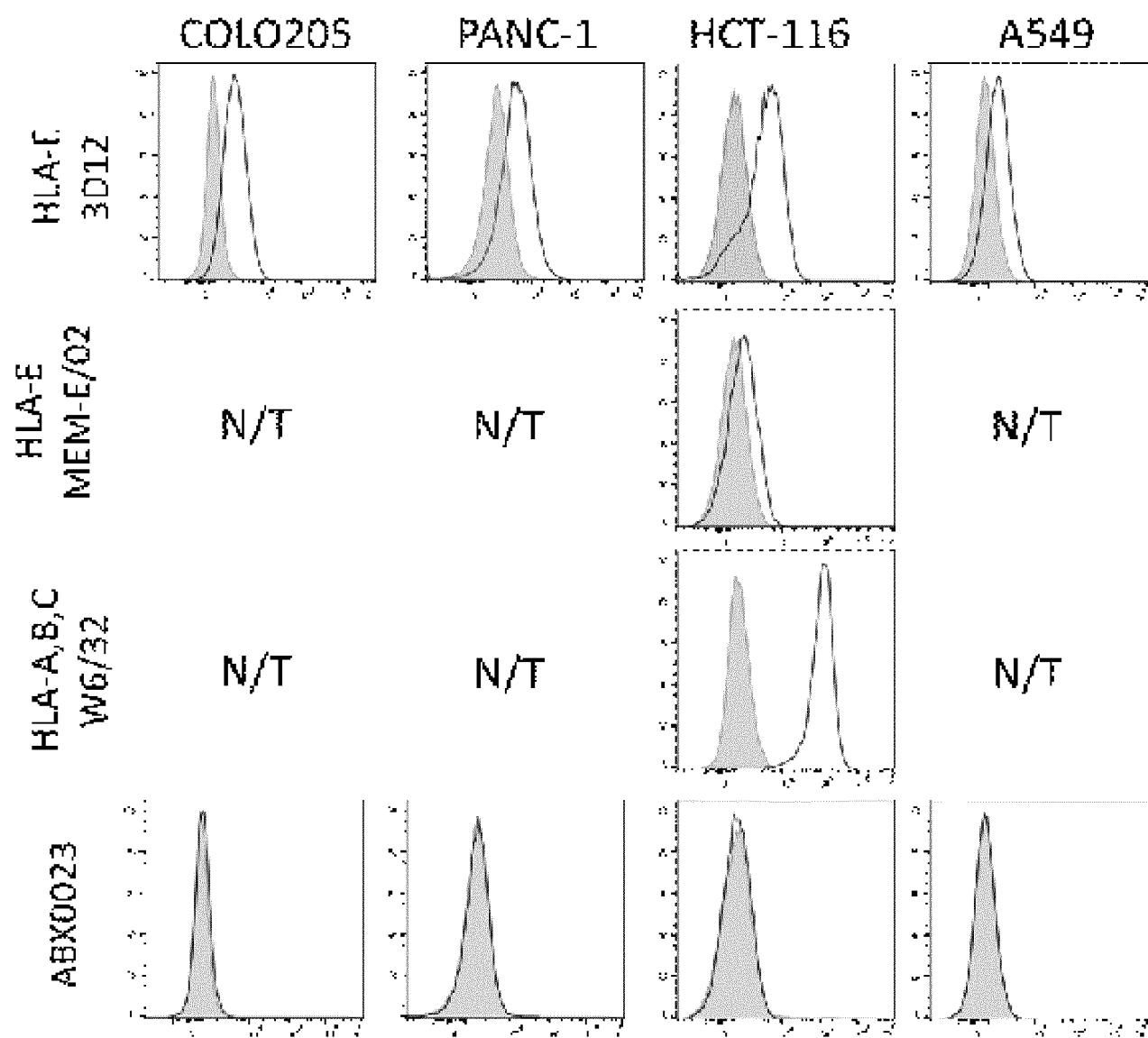
В-клетки **CD4+Т-клетки** **CD8+Т-клетки** **NK-клетки**



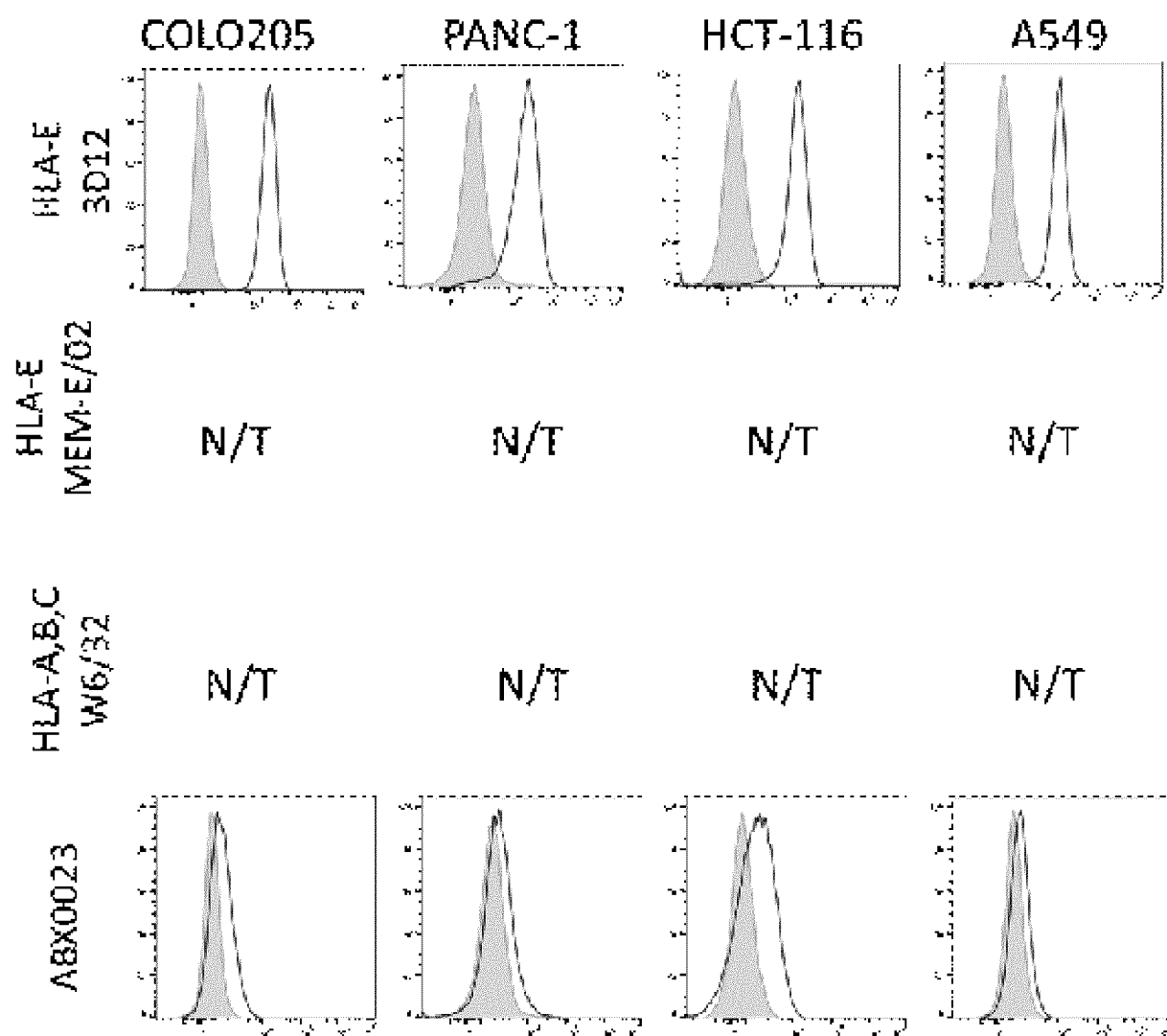




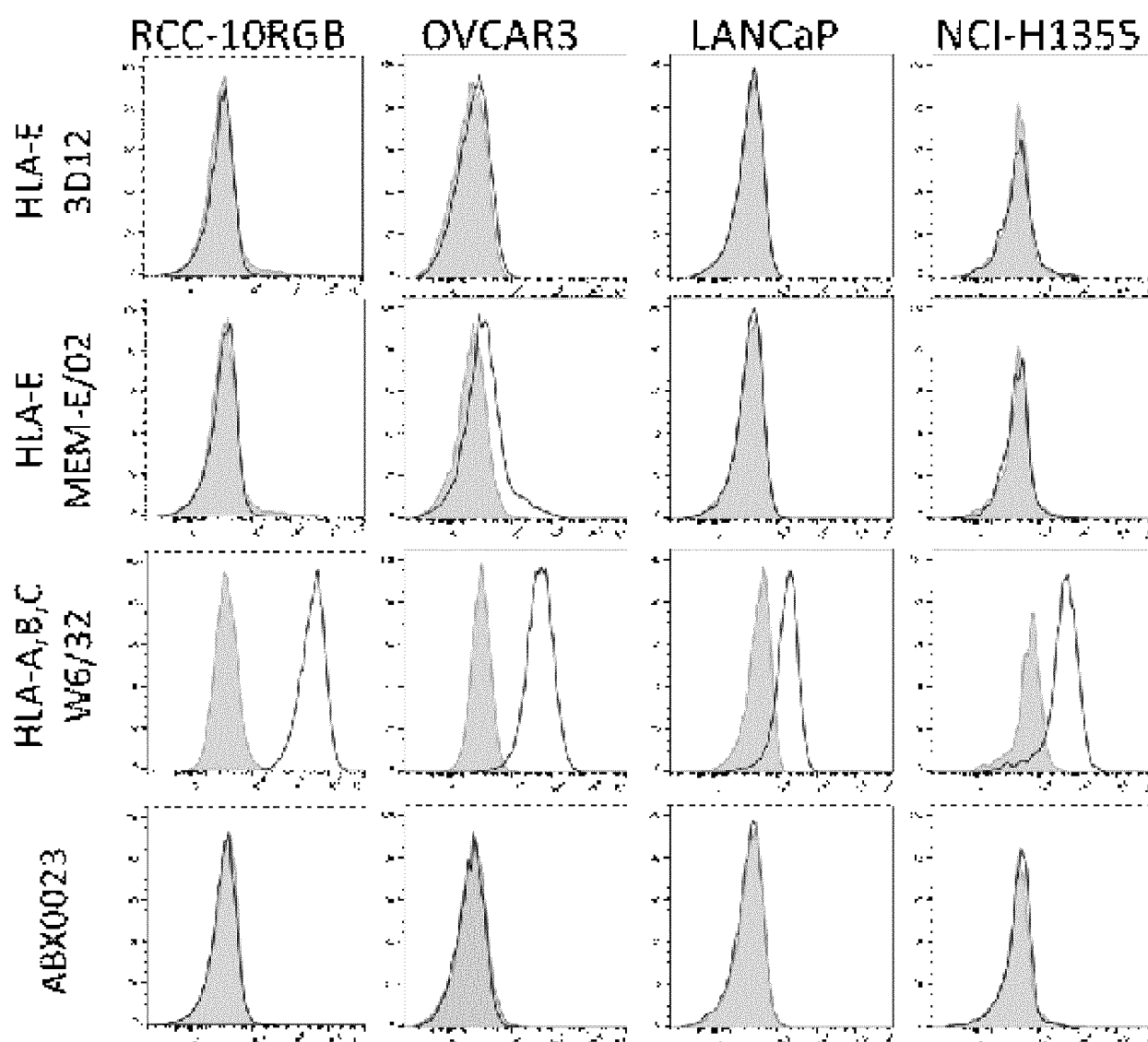
Фиг. 26А

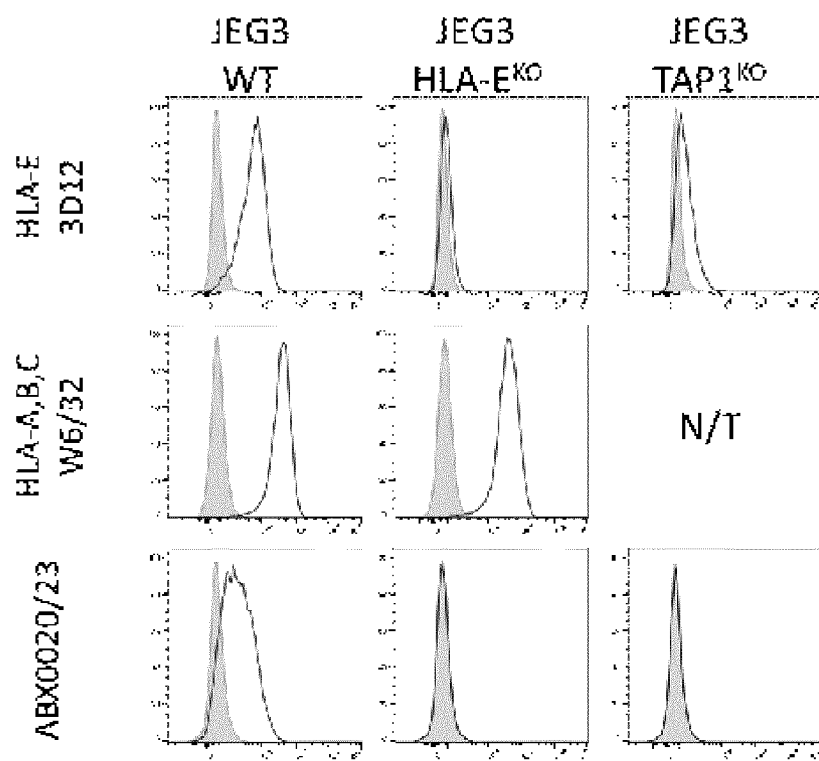


Фиг. 26В

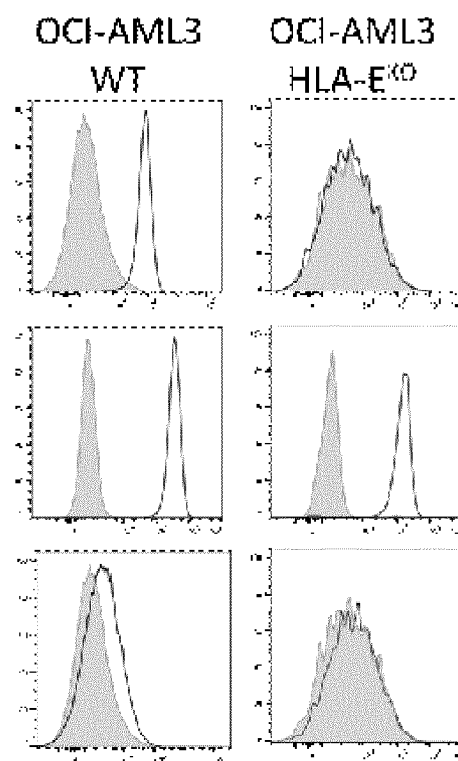


Фиг. 27



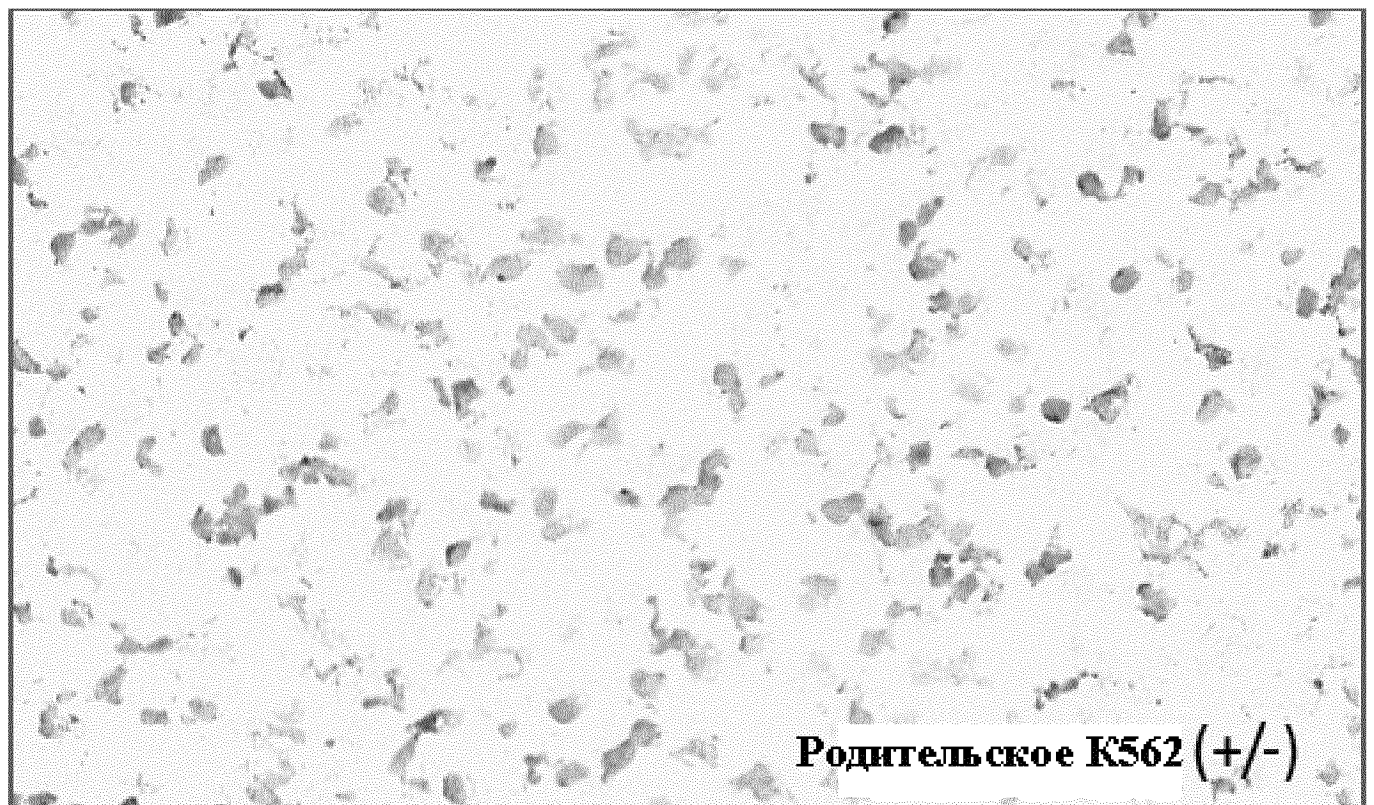
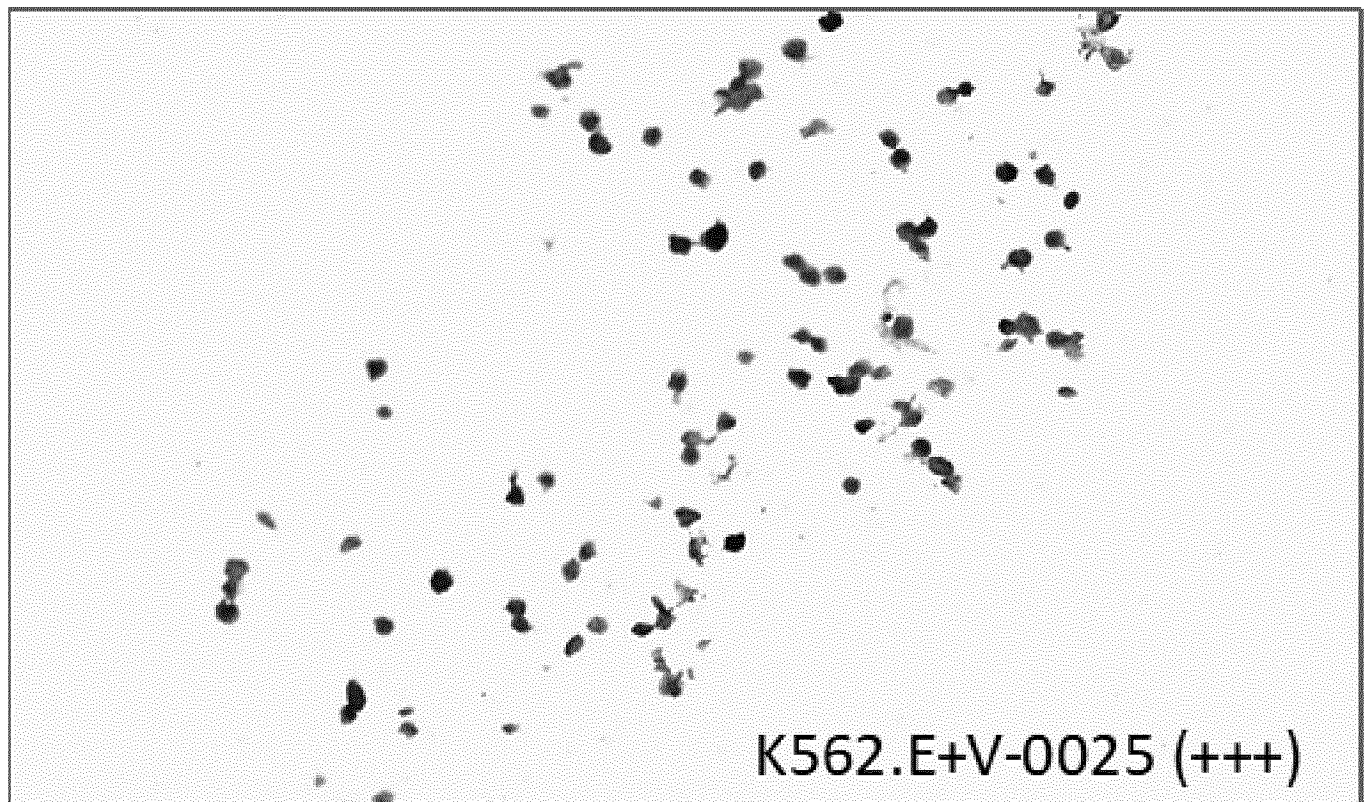


Фиг. 28А

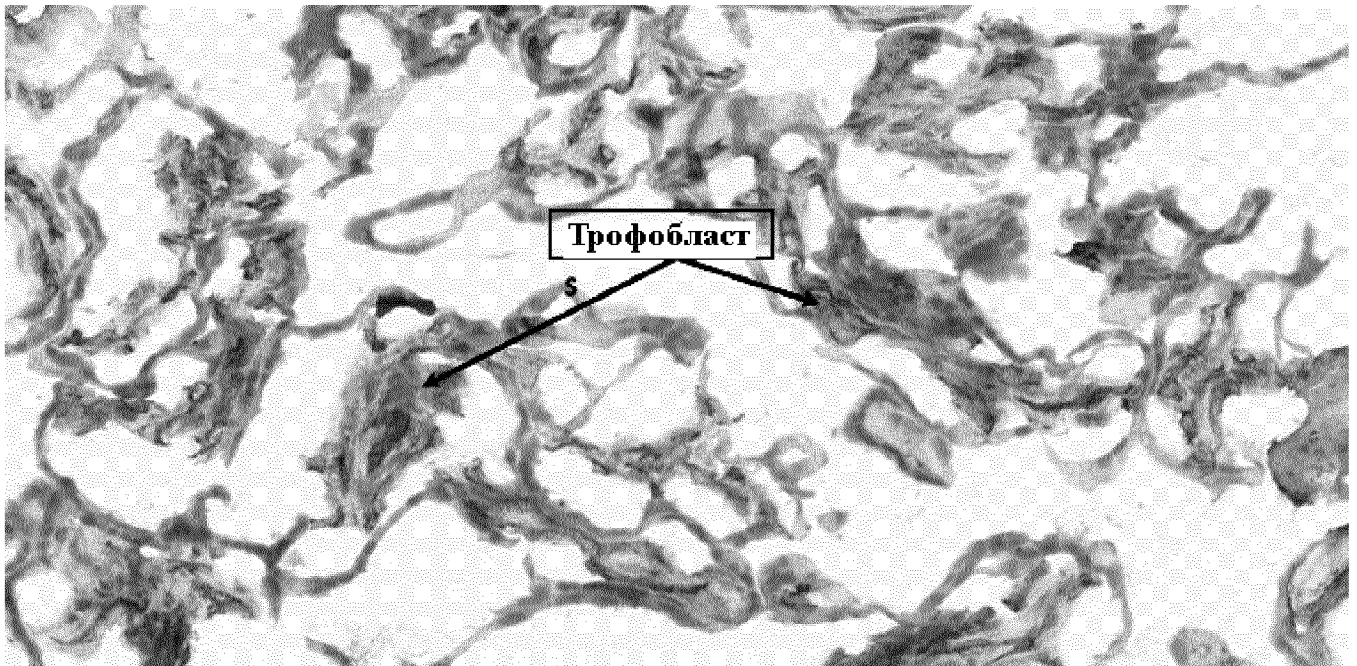


Фиг. 28В

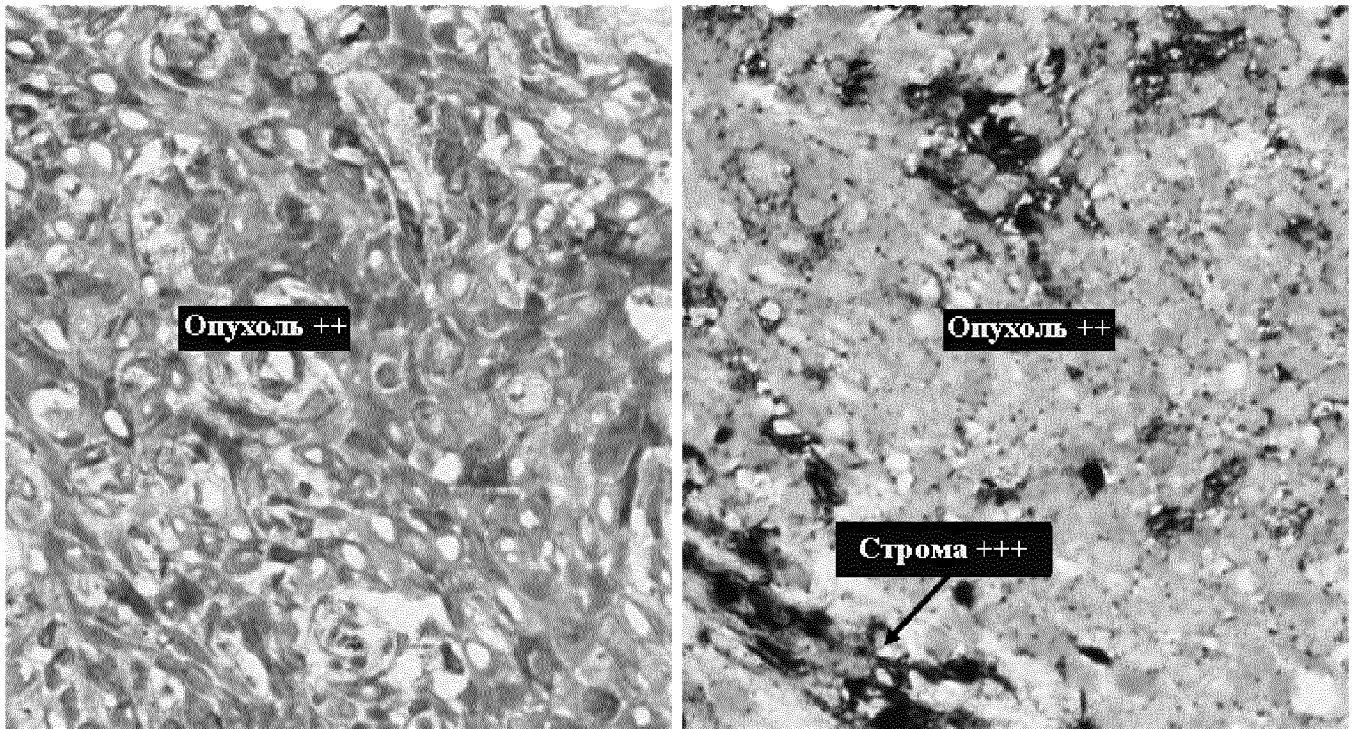
Фиг. 29



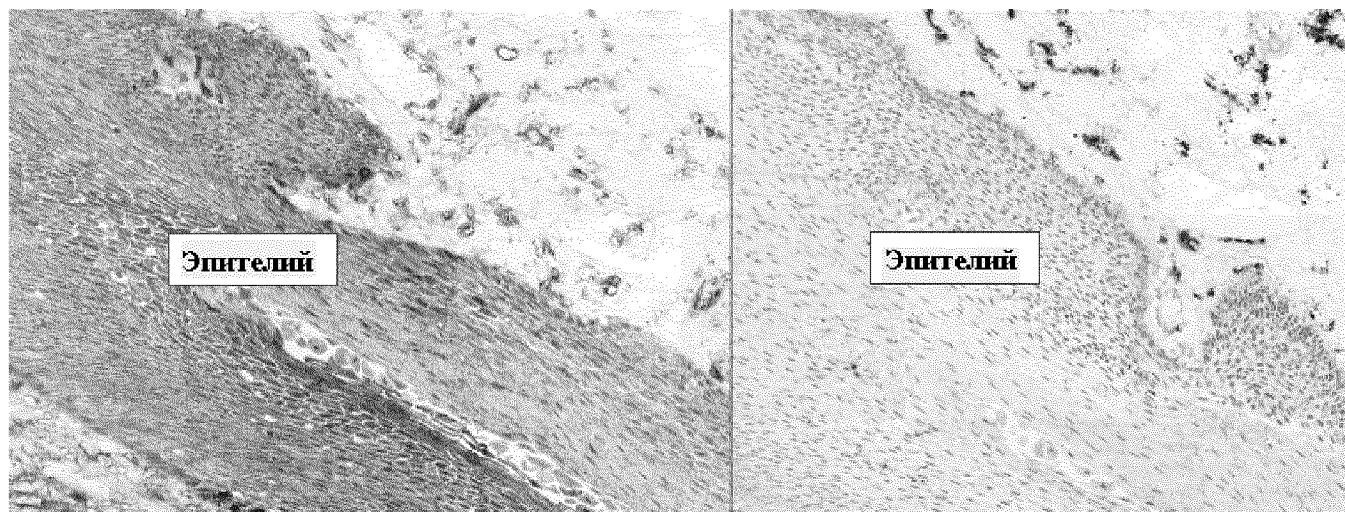
Фиг. 30



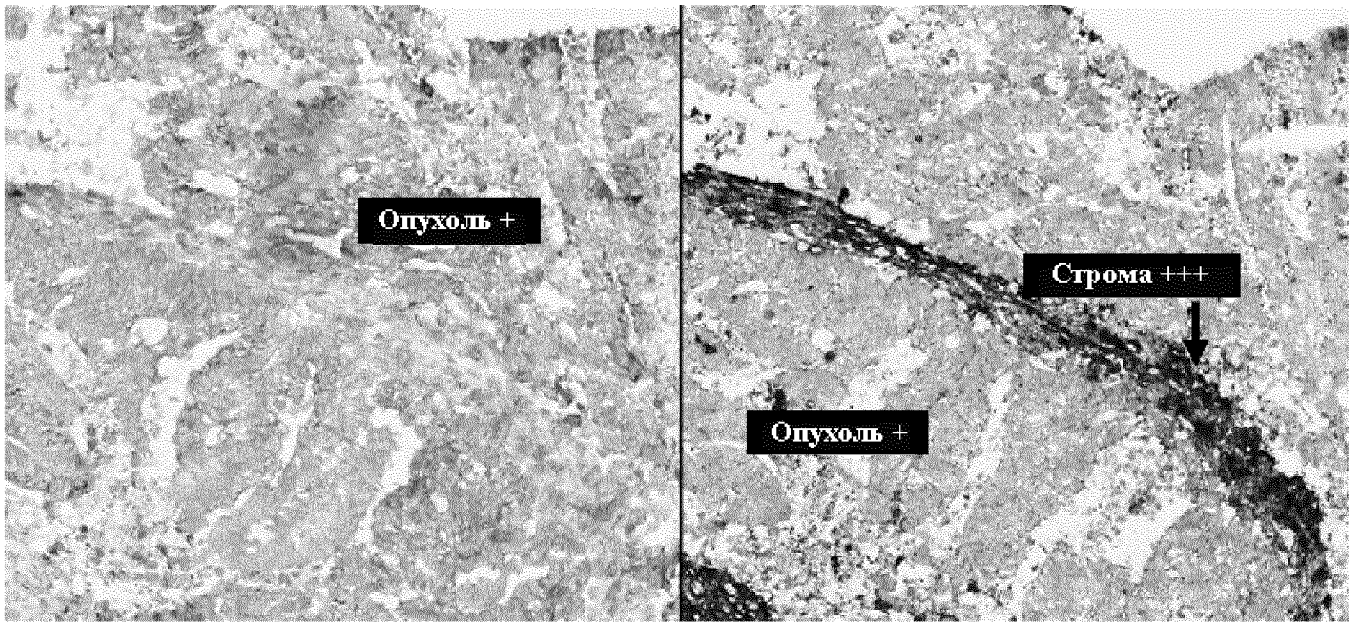
Фиг. 31А



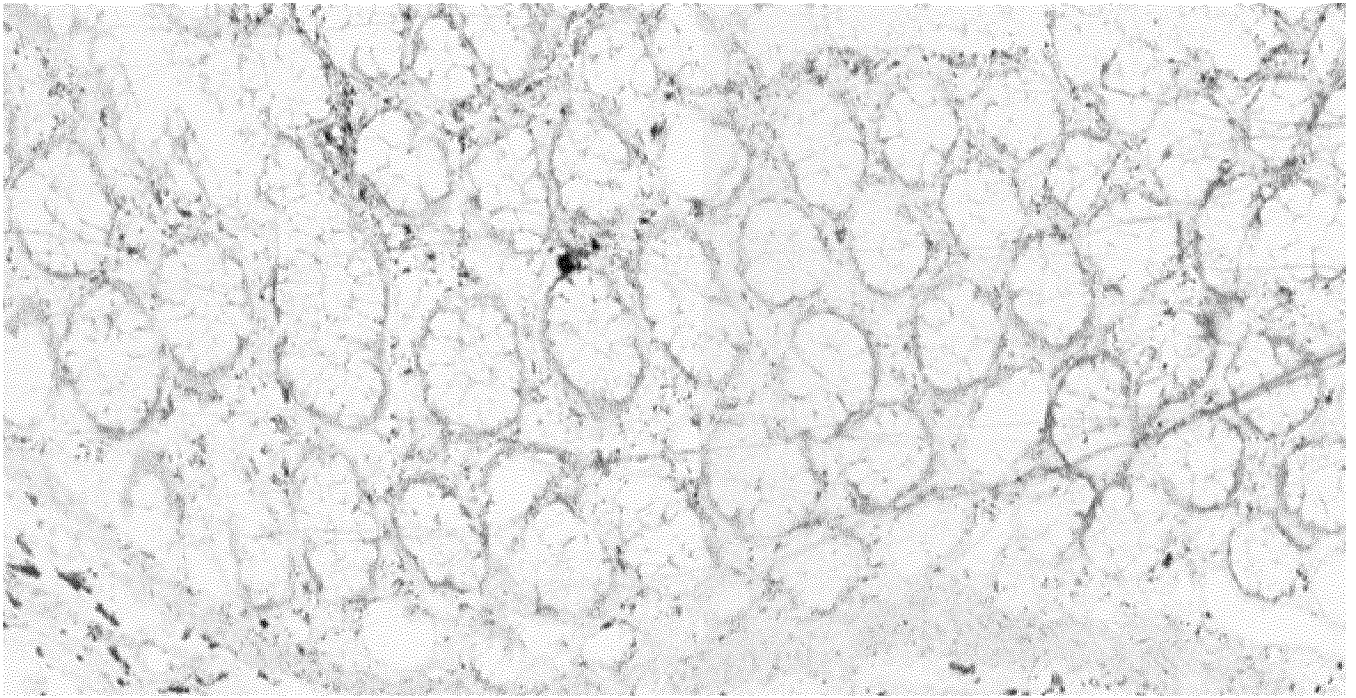
Фиг. 31В



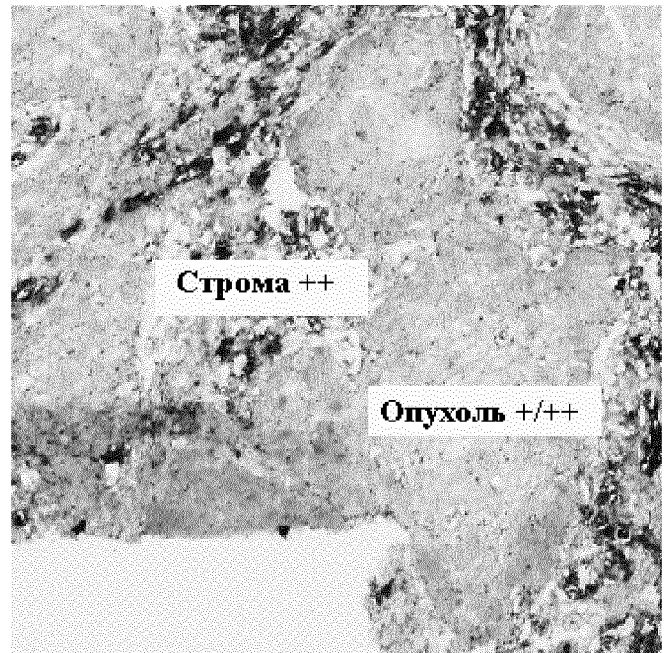
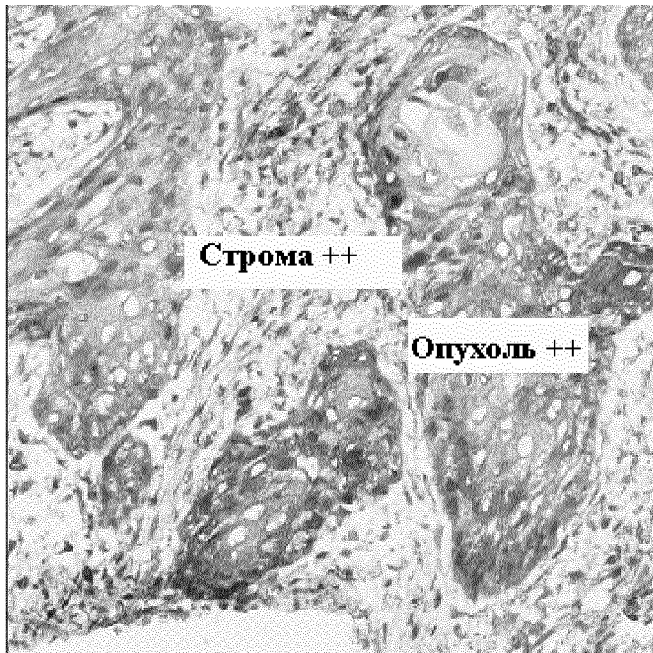
Фиг. 32А



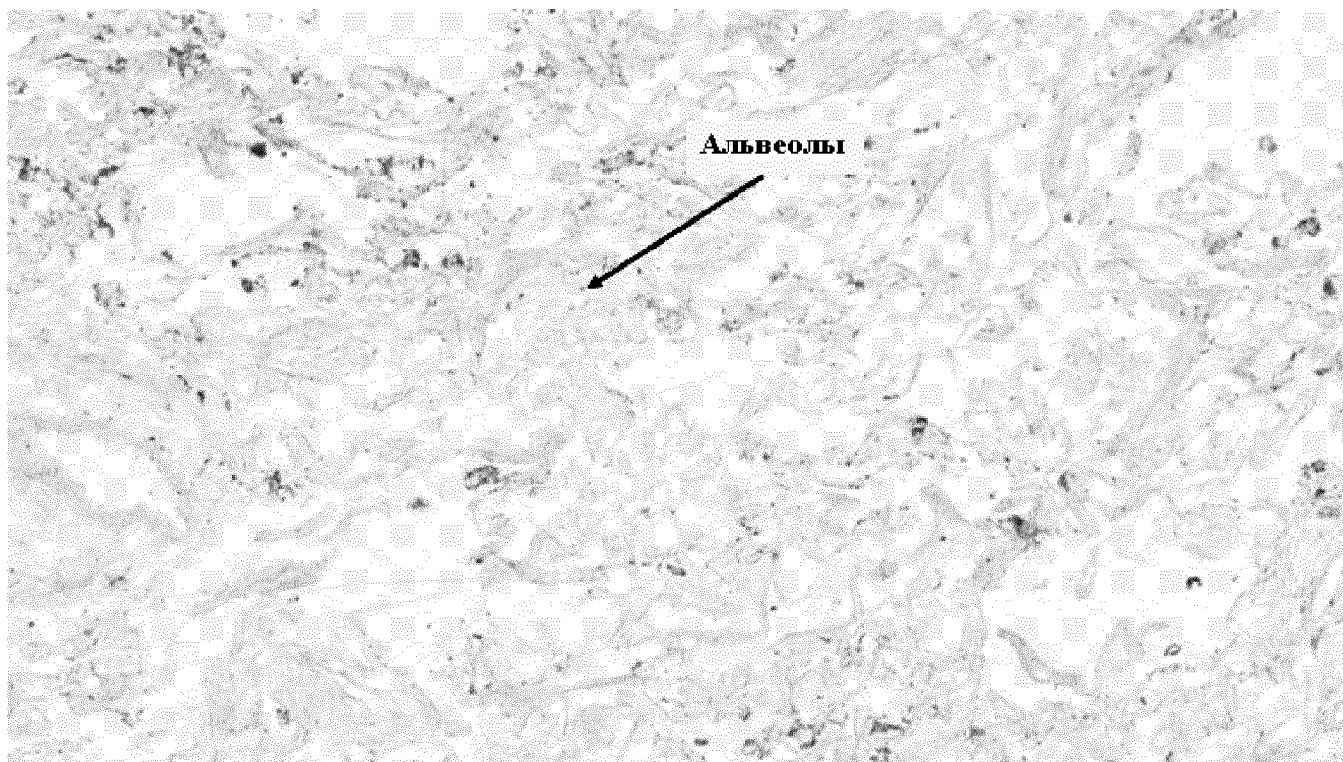
Фиг. 32В



Фиг.33А



Фиг.33В



Фиг.34

