

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293562** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.10

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.10

(54) БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АКТИВАТОРЫ ИММУННЫХ КЛЕТОК, ОБЛАДАЮЩИЕ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ СВЯЗЫВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ HLA-G И ДРУГОГО АНТИГЕНА

(31) **63/037,985**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.06.11**

**Бирс Кортни, Чу Лин Хон Мэттью,
Ходжес Дуг, Кочел Кристина М. (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/036838**

(74) Представитель:

(87) **WO 2021/252780 2021.12.16**

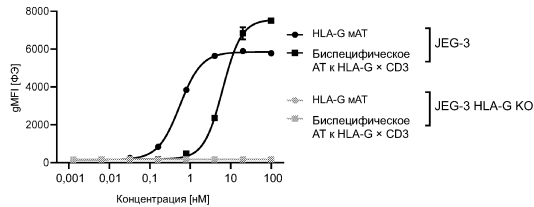
Нилова М.И. (RU)

(88) **2022.02.10**

(71) Заявитель:

ТИЗОНА ТЕРАПЬЮТИКС (US)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены биспецифические активаторы иммунных клеток, обладающие специфичностью связывания в отношении HLA-G и дополнительного антигена, в том числе фармацевтические композиции, диагностические композиции и наборы.



202293562

A1

A1

202293562

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АКТИВАТОРЫ ИММУННЫХ КЛЕТОК, ОБЛАДАЮЩИЕ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ СВЯЗЫВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ HLA-G И ДРУГОГО АНТИГЕНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Согласно настоящему изобретению предложены биспецифические активаторы иммунных клеток, обладающие специфичностью связывания в отношении HLA-G и дополнительного антигена, в том числе фармацевтические композиции, диагностические композиции и наборы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Биспецифическое антитело представляет собой белок, который может связываться с двумя разными антигенами. Биспецифические антитела широко используются в иммунотерапии рака, при этом биспецифические антитела, которые функционируют в качестве активаторов иммунных клеток, конструируют так, чтобы они одновременно связывали цитотоксическую клетку и мишень, такую как опухолевая клетка, которую предполагается уничтожить. Например, связывание Т-клеток и опухолевых клеток приводит к осуществлению Т-клетками цитотоксической активности в отношении опухолевых клеток путем продуцирования белков, таких как перфорин и гранзимы. Указанные белки входят в опухолевые клетки и инициируют процесс апоптоза клетки.

[0003] Биспецифические антитела могут направлять иммунную систему хозяина против раковых клеток. Например, может быть получено биспецифическое антитело, которое связывается с CD3 в Т-клетке и вторым антигеном на опухолевой клетке. Соединение Т-клеток с опухолевыми клетками и киллинг опухолевых клеток в результате могут индуцировать значительный регресс злокачественных новообразований. В некоторых случаях это даже может приводить к полной ремиссии.

[0004] Биспецифические активаторы Т-клеток (BiTE) представляют собой класс биспецифических антител, подходящих, в частности, для применения в качестве противораковых соединений. BiTE и другие биспецифические активаторы иммунных клеток обычно представляют собой слитые белки, состоящие из двух разных антител или последовательностей аминокислот, таких как, например, два разных одноцепочечных переменных фрагмента (scFv). Один из scFv связывается с активирующим рецептором на иммунной клетке, например, CD3 на Т-клетках, а другой нацелен на опухолевую клетку посредством специфической молекулы. Биспецифические активаторы Т-клеток могут, соответственно, быть использованы для элиминации экспрессирующей мишень опухолевых клеток активированными Т-клетками.

[0005] Лейкоцитарный антиген G человека (HLA-G) представляет собой иммунорегуляторную молекулу, которая принадлежит к семейству рецепторов неклассических HLA класса I, и его кодирует

ген *HLA-G*. HLA-G представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой цепи и легкой цепи (бета-2-микроглобулин). Существуют мембраносвязанные и растворимые формы HLA-G.

[0006] Впервые HLA-G был идентифицирован в образцах плаценты. В норме HLA-G экспрессируется у трансплацентарного барьера и в других иммунологически привилегированных сайтах. HLA-G может играть роль в иммунологической толерантности при беременности, так как он экспрессируется в плаценте вневорсинчатыми трофобластами, тогда как классические гены ГКГС класса I (HLA-A и HLA-B) не экспрессируются.

[0007] HLA-G, как было показано, является иммуносупрессором. Связываясь с рецепторами, экспрессируемыми на различных миелоидных и лимфоидных клетках, HLA-G может прямо ингибировать функции NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. HLA-G также ингибирует пролиферацию Т- и NK-клеток и цитолитическую активность. HLA-G подавляет фагоцитоз и индуцирует продуцирование или размножение регуляторных Т-клеток.

[0008] HLA-G опосредует иммунную функцию по меньшей мере через три ITIM-содержащих ингибиторных рецептора, ILT2, ILT4 и KIR2DL4. На лимфоидных клетках, например, HLA-G опосредует функцию через ILT2. На миелоидных клетках HLA-G опосредует функцию через ILT2 и ILT4. На децидуальных NK-клетках HLA-G опосредует иммунную функцию через KIR2DL4 и ILT2.

[0009] HLA-G представляет собой мишень иммунных контрольных точек. HLA-G может прямо ингибировать функцию иммунных клеток через связывание рецепторов и/или трогицитоз и нарушение хемотаксиса. HLA-G может придавать опухолевым клеткам более высокий инвазивный и метастатический потенциал. HLA-G способствует ускользанию опухоли от иммунологического надзора и усиливает метастазирование и прогрессирование злокачественных новообразований. В ходе прогрессирования опухолей HLA-G оказывает другие эффекты, такие как ингибирование цитолиза иммунными клетками, индукция апоптоза иммунных клеток, и/или продуцирование регуляторных клеток через связывание рецепторов и/или трогицитоз.

[0010] HLA-G представляет собой идеальный антиген для биспецифического антитела. Стимулирующая регуляция экспрессии HLA-G происходит в широком спектре опухолей и он ассоциирован с неудовлетворительным прогнозом и прогрессированием заболеваний. Уровни HLA-G в сыворотке поднимаются, например, без ограничения, при раке молочной железы, легкого, ободочной и прямой кишки (CRC), желудка, пищевода, при нейробластоме, раке шейки матки и гематологическом раке. Было обнаружено также, что HLA-G коррелирует с клиническими показателями при распространенном заболевании, такими как метастазирование опухоли, неудовлетворительный прогноз, ускользание от иммунологического надзора, и инвазивность опухоли.

[0011] Было бы полезным биспецифическое антитело, которое связывает иммунную клетку,

такую как Т-клетка, и HLA-G. Например, в частности, был бы полезен биспецифический активатор Т-клеток, который может связывать и CD3, и HLA-G.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Согласно первому аспекту предложена биспецифическая антигенсвязывающая конструкция, содержащая связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, и дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с вторым эпитопом. Согласно некоторым вариантам реализации указанный второй эпитоп содержит эпитоп CD3ε или состоит из него. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп CD3ε содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 629, или состоит из указанной последовательности аминокислот.

[0013] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит вариабельную область тяжелой цепи или состоит из вариабельной области тяжелой цепи (VH), и содержит вариабельную область легкой цепи или состоит из вариабельной области легкой цепи (VL), при этом VH и/или VL включают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из следующих VH и/или VL:

- a) VHCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 346–349 или 354–357,
- b) VHCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 362–365 или 371–375,
- c) VHCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 379–382,
- d) VLCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 388–392,
- e) VLCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 396–400, и
- f) VLCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 404–408.

[0014] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен содержит активатор или состоит из активатора NK-клеток, активатора дендритных клеток, активатора моноцитов или макрофагов. Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор NK-клеток содержит антитело к эпитопу CD16 или состоит из указанного антитела. Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор NK-клеток содержит антитело или состоит из антитела для NKp46. Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор NK-клеток

содержит антитело или состоит из антитела для NKp30. Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор моноцитов или макрофагов содержит антитело или состоит из антитела к эпитопу CD16.

[0015] Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп HLA-G содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 342, или состоит из указанной последовательности аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит переменную область тяжелой цепи или состоит из переменной области тяжелой цепи (VH), и содержит переменную область легкой цепи или состоит из переменной области легкой цепи (VL), при этом VH и/или VL включают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из следующих VH и/или VL:

- a) VHCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 1–14 или 18–34,
- b) VHCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 38–50 или 54–71,
- c) VHCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76–101,
- d) VLCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 105–124,
- e) VLCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 128–145, и
- f) VLCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 149–166.

[0016] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит, состоит или по существу состоит из VH, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 170–200, и при этом VL содержит, состоит или по существу состоит из VL, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 204–228, а дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит, состоит или по существу состоит из VH, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 413–418, и при этом VL содержит, состоит или по существу состоит из VL, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 422–427.

[0017] Согласно некоторым вариантам реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая любые из биспецифических антигенсвязывающих конструкций согласно настоящему

изобретению, или состоящая из них. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит эффективное количество одного или более из:

- a) антитела к PD-L1 или низкомолекулярного ингибитора PD-L1;
- b) антитела к PD-1 или низкомолекулярного ингибитора PD-1;
- c) антитела к CD38 или низкомолекулярного ингибитора CD38;
- d) антитела к CD39 или низкомолекулярного ингибитора CD39;
- e) антитела к CD73 или низкомолекулярного ингибитора CD73;
- f) антитела к рецептору A2A или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2A;
- g) антитела к рецептору A2B или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2B;
- h) антитела к двойному рецептору A2A/A2B или низкомолекулярного ингибитора двойного рецептора A2A/A2B;
- i) антитела к CD47 или низкомолекулярного ингибитора CD47;
- j) антитела к CTLA-4 или низкомолекулярного ингибитора CTLA-4;
- k) антитела к LAG-3 или низкомолекулярного ингибитора LAG-3;
- l) антитела к TIM-3 или низкомолекулярного ингибитора TIM-3;
- m) антитела к TIGIT или низкомолекулярного ингибитора TIGIT;
- n) антитела к VISTA или низкомолекулярного ингибитора VISTA;
- o) антитела к CD94 или низкомолекулярного ингибитора CD94;
- p) низкомолекулярного ингибитора;
- q) онколитического вируса;
- r) химиотерапевтического средства;
- s) способных обеспечивать АЗКЦ терапевтических средств с применением эффектор-компетентных антител, таких как антитела к CD19, к CD20, к EGFR, к Her2, к SLAMF7, к CD52, к BCMA, к GD2 и/или к CCR4.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или оба из следующих антител:

- a) антитело к иммуноингибирующему рецептору или лиганду и/или
- b) антитело к иммуностимулирующему рецептору или лиганду.

[0018] Согласно второму аспекту предложена одна или более нуклеиновых кислот, кодирующих любые из биспецифических антигенсвязывающих конструкций согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации указанная одна или более нуклеиновых кислот содержат один или более векторов. Согласно некоторым вариантам реализации предложен

хозяин, трансформированный одним или более векторами.

[0019] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ получения одной или более биспецифической антигенсвязывающей конструкции, включающий этапы экспрессии любой одной или более нуклеиновых кислот согласно настоящему изобретению в прокариотической или эукариотической клетке-хозяине и выделения указанной одной или более биспецифических антигенсвязывающих конструкций из клетки или клеточного культурального супернатанта.

[0020] Согласно третьему аспекту предложен способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества любой из биспецифических антигенсвязывающих конструкций или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

[0021] Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой солидный рак. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой гематологический рак. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из гематопозитического рака, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкоза, рака ободочной и прямой кишки (CRC), рака молочной железы, рака желудка, рака пищевода, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака щитовидной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака молочной железы с тройным негативным фенотипом, рака шейки матки, рака яичников, рака матки, рака влагалища, рака вульвы, рака легкого, рака головы и шеи, меланомы, почечноклеточного рака, кожной плоскоклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, метастазирования в головной мозг, метастазирования в легкое, метастазирования в печень и/или метастазирования в кости, или нерезектабельной или метастатической солидной опухоли с недостаточностью репарации ошибочного спаривания ДНК или высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой рак, который экспрессирует HLA-G.

[0022] Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ дополнительно включает что-либо одно или более из следующего:

- a) проведение химиотерапии у указанного субъекта;
- b) проведение лучевой терапии у указанного субъекта; и/или
- c) введение одного или более дополнительных терапевтических агентов указанному субъекту.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более иммуномодулирующих агентов. Например, указанные агенты могут представлять собой агенты, которые антагонизируют или блокируют

ингибиторные сигналы и взаимодействия. Указанные агенты могут обеспечивать сигналы активации или костимуляции для иммунных клеток.

[0023] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуномодулирующих агентов включают антагонист ингибиторного рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибиторный рецептор представляет собой по меньшей мере один рецептор из LILRB1, LILRB2, LILRB4, KIR2DL4, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, TIGIT, B7-H3, B7-H4, нейритина, BTLA, SECAM-1, SECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, рецептора ТФР-В, NKG2A и/или иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуномодулирующих агентов включают агонист костимулирующего рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный костимулирующий рецептор представляет собой по меньшей мере один из OX40, CD2, CD27, ICAM-1, LFA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFRR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp30, NKp46, NKp80, CD160 и/или CD83.

[0024] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуномодулирующих агентов представляют собой один или более цитокинов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более цитокинов представляют собой по меньшей мере один из Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-гамма, лиганда Flt3, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-21 и/или ИЛ-27.

[0025] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуномодулирующих агентов представляют собой один или более онколитических вирусов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более онколитических вирусов представляют собой вирус простого герпеса, вирус везикулярного стоматита, аденовирус, вирус болезни Ньюкасла, вирус осповакцины и/или вирус Мароба.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0026] На **фиг. 1** представлена оценка связывания биспецифического антитела к HLA-G × CD3 с линиями раковых клеток со сконструированной (**фиг. 1А**) или эндогенной (**фиг. 1В**) экспрессией HLA-G. Исходное моноклональное антитело к HLA-G включали для сравнения. Контрольные линии клеток без экспрессии HLA-G показаны серым цветом.

[0027] На **фиг. 2** представлены профили связывания биспецифического антитела к HLA-G × CD3 и исходного моноклонального антитела к CD3 с Т-клетками CD4⁺ и CD8⁺ из выделенных мононуклеарных клеток периферической крови человека. Показаны репрезентативные профили связывания для двух индивидуальных доноров. Изотипический контроль отмечен символами без заливки.

[0028] На **фиг. 3** показана активность биспецифического антитела к HLA-G × CD3 применительно к индукции зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности против линий раковых клеток при сконструированной (**фиг. 3А**) или эндогенной (**фиг. 3В**) экспрессии HLA-G.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0029] Согласно настоящему изобретению предложены биспецифические активаторы иммунных клеток обладающие специфичностью связывания в отношении HLA-G и другого антигена, в том числе фармацевтические композиции, диагностические композиции и наборы. В частности, предложены гетеромультимерные антитела, например, полноразмерные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с HLA-G и другим антигеном, таким как CD3. Также предложены композиции, содержащие такие гетеромультимерные антитела, способы получения и очищения таких гетеродимерных антител, и их применение в диагностике и терапии.

I. Определения

[0030] Если не указано иное, все термины, относящиеся к данной области техники, обозначения и другая научная терминология, используемая в настоящем документе, имеет значение, общеизвестное специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В некоторых случаях определения терминов, имеющих общеизвестные значения, приведены в настоящем документе для ясности и/или для удобства обращения, и включение таких определений в настоящий документ не обязательно должно означать отличие от общепринятого в данной области техники понимания. Методики и процедуры, описанные или упомянутые в настоящем документе, как правило, хорошо изучены и часто используются специалистами в данной области техники с применением стандартных методов, таких как, например, широко используемые методы молекулярного клонирования, описанные в источнике: Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 2nd ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. При необходимости процедуры, включающие использование коммерческих наборов и реагентов, проводят в целом в соответствии с установленными производителем протоколами и/или параметрами, если не указано иное.

[0031] В настоящем документе термины в единственном числе включают и соответствующие термины во множественном числе, если из контекста явным образом не следует иное.

[0032] Термин «приблизительно» указывает на заданное значение и включает его и значения в диапазоне выше и ниже этого значения. Согласно некоторым вариантам реализации термин «приблизительно» указывает на приведенное значение $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 1\%$. Согласно некоторым вариантам реализации термин «приблизительно» указывает на приведенное значение ± 1 стандартное

отклонение от указанного значения.

[0033] Термин «их комбинации» включает все возможные комбинации элементов, к которым относится термин.

[0034] Термины «HLA-G», «ГКГС-G» и «главный комплекс гистосовместимости, класс I, G», а также любые термины, известные специалисту в данной области техники, используются в настоящем документе взаимозаменяемо. HLA-G принадлежит к паралогам тяжелой цепи HLA класса I. Молекула HLA-G класса I представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой цепи и легкой цепи (бета-2-микроглобулин). Тяжелая цепь закорена в мембране. HLA-G экспрессируется на фетальных плацентарных клетках. Размер тяжелой цепи составляет приблизительно 45 кДа и ее ген содержит 8 экзонов. Экзон 1 кодирует лидерный пептид, экзоны 2 и 3 кодируют домены альфа 1 и альфа 2, оба из которых связывают указанный пептид, экзон 4 кодирует домен альфа 3, экзон 5 кодирует трансмембранную область и экзон 6 кодирует цитоплазматический концевой фрагмент.

[0035] Если не указано иное, термины включают любые варианты, изоформы и видовые гомологи HLA-G человека, экспрессируемые клетками естественным образом, или экспрессируемые клетками, трансфицированными геном HLA-G.

[0036] Термины «CD3» или «кластер дифференцировки 3», а также любые термины, известные специалисту в данной области техники, используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Если не указано иное, указанные термины включают любые варианты, изоформы и видовые гомологи CD3 человека, экспрессируемые клетками естественным образом, или экспрессируемые клетками, трансфицированными геном *CD3*. Согласно некоторым вариантам реализации белки CD3 включают CD3 мыши. Согласно некоторым вариантам реализации белки CD3 включают CD3 яванского макака.

[0037] Термины «CD16», «кластер дифференцировки 16» и «FcγRIII», а также любые термины, известные специалисту в данной области техники, используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Если не указано иное, указанные термины включают любые варианты, изоформы и видовые гомологи CD16 человека, экспрессируемые клетками естественным образом, или экспрессируемые клетками, трансфицированными геном *CD16*. Согласно некоторым вариантам реализации белки CD16 включают CD16 мыши. Согласно некоторым вариантам реализации белки CD16 включают CD16 яванского макака.

[0038] Термины «NKp46», «NCR1», «запускающий естественную цитотоксичность рецептор 1», «CD335», «NKp46», «NK-p46» и «LY94», а также любые термины, известные специалисту в данной области техники, используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Если не указано иное, указанные термины включают любые варианты, изоформы и видовые гомологи NKp46 человека,

экспрессируемые клетками естественным образом, или экспрессируемые клетками, трансфицированными геном *NCR1*. Согласно некоторым вариантам реализации белки НКр46 включают НКр46 мыши. Согласно некоторым вариантам реализации белки НКр46 включают НКр46 яванского макака.

[0039] Термины «НКр30», «запускающий естественную цитотоксичность рецептор 3», «CD337», «кластер дифференцировки 337», а также любые термины, известные специалисту в данной области техники, используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Если не указано иное, указанные термины включают любые варианты, изоформы и видовые гомологи НКр30 человека, экспрессируемые клетками естественным образом, или экспрессируемые клетками, трансфицированными геном *NCR1*. Согласно некоторым вариантам реализации белки НКр30 включают НКр30 мыши. Согласно некоторым вариантам реализации белки НКр30 включают НКр30 яванского макака.

[0040] Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных белков, обычно содержащих две пары полипептидных цепей: одну пару легких (L) цепей и одну пару тяжелых (H) цепей. В «интактном иммуноглобулине» все четыре указанных цепи взаимосвязаны посредством дисульфидных связей. Структура иммуноглобулинов была подробно охарактеризована. См., например, Paul, *Fundamental Immunology* 7th ed., Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, содержит вариабельную область тяжелой цепи (V_H) и константную область тяжелой цепи (C_H). Константная область тяжелой цепи, как правило, содержит три домена, $CH1$, $CH2$ и $CH3$. Каждая легкая цепь, как правило, содержит вариабельную область легкой цепи (V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи, как правило, содержит один домен, обозначаемый сокращением CL .

[0041] Термин «антитело» описывает тип молекулы иммуноглобулина и применяется в настоящем документе в наиболее широком смысле. В частности, антитело включает интактные антитела (например, интактные иммуноглобулины) и фрагменты антител.

[0042] V_H - и V_L -области могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности («гипервариабельные области (HVR)»; также называемые «определяющие комплементарность области» (CDR)), перемежающиеся областями, которые являются более консервативными. Указанными более консервативными областями называют каркасные области (FR). Каждая из V_H и V_L , как правило, содержит три CDR и четыре FR, расположенные в следующем порядке (от N-конца к C-концу): FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4. CDR вовлечены в связывание антигенов и обеспечивают антигенную специфичность и аффинность связывания антитела. См. источник: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* 5th ed. (1991) Public Health Service,

National Institutes of Health, Bethesda, MD, включенный в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[0043] Легкая цепь любого вида позвоночных животных может быть отнесена к одному из двух типов, называемых каппа и лямбда, на основании последовательности константного домена.

[0044] Тяжелая цепь любого вида позвоночных животных может быть отнесена к одному из пяти разных классов (или изотипов): IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. Указанные классы также обозначают как α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы IgG и IgA дополнительно разделяют на подклассы на основании различий последовательности и функции. У человека экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2.

[0045] Границы последовательности аминокислот CDR могут быть определены специалистом в данной области техники с применением любой из ряда известных схем нумерации, в том числе описанных в источниках: Kabat et al., см. выше (схема нумерации по «Kabat»); Al-Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927–948 (схема нумерации по «Chothia»); MacCallum et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732–745 («контактная» схема нумерации); Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55–77 (схема нумерации «IMGT»); и Honegge and Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657–70 (схема нумерации «АНО»), каждый из которых включена полностью посредством ссылки.

[0046] В таблице 1 показаны положения CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, идентифицированные с применением схем по Kabat и Chothia. Для нумерации остатков CDR-H1 предложено применение схем нумерации и по Kabat, и по Chothia.

[0047] Если не указано иное, схема нумерации, используемая для идентификации конкретной CDR в настоящем документе, представляет собой схему нумерации по Kabat. Варианты и эквиваленты антител с использованием схемы нумерации по Chothia входят в объем настоящего изобретения.

Таблица 1. Остатки CDR в соответствии со схемами нумерации по Kabat и Chothia.

| CDR | Kabat | Chothia |
|----------------------------------|--------------|------------------|
| L1 | L24-L34 | L24-L34 |
| L2 | L50-L56 | L50-L56 |
| L3 | L89-L97 | L89-L97 |
| H1 (нумерация по Kabat) | H31-H35B | H26-H32 или H34* |
| H1 (нумерация по Chothia) | H31-H35 | H26-H32 |
| H2 | H50-H65 | H52-H56 |
| H3 | H95-H102 | H95-H102 |

* С-конец CDR-H1, при нумерации с применением системы нумерации Kabat, варьирует от H32 до H34, в зависимости от длины CDR.

[0048] «Схему нумерации EU» обычно используют для остатка в константной области

тяжелой цепи антитела (например, как описано у Kabat et al., *выше*). Если не указано иное, схему нумерации EU используют для остатков в константных областях тяжелых цепей антител, описанных в настоящем документе.

[0049] «Фрагмент антитела» содержит часть интактного антитела, такую как антигенсвязывающая или переменная область интактного антитела. Фрагменты антитела включают, например, Fv-фрагменты, Fab-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fab'-фрагменты, scFv- (sFv-) фрагменты и scFv-Fc-фрагменты. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает HLA-G, и антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает дополнительный связывающий домен, такой как CD3, включают фрагменты антител из связывающего домена, который связывает HLA-G, и связывающего домена, который связывает дополнительный связывающий домен.

[0050] «Fv»-фрагменты содержат нековалентно связанный димер из одного переменного домена тяжелой цепи и одного переменного домена легкой цепи.

[0051] «Fab»-фрагменты содержат, наряду с переменными доменами тяжелой и легкой цепи, константный домен легкой цепи и первый константный домен (C_{H1}) тяжелой цепи. Fab-фрагменты могут быть получены, например, путем расщепления папаином полноразмерного антитела.

[0052] «F(ab')₂»-фрагменты содержат два Fab'-фрагмента, соединенных возле шарнирной области дисульфидными связями. F(ab')₂-фрагменты могут быть получены, например, путем расщепления пепсином интактного антитела. F(ab')-фрагменты могут быть диссоциированы, например, путем обработки β-меркаптоэтанолом.

[0053] «Одноцепочечные Fv», или «sFv», или «scFv»-фрагменты антител содержат V_H-домен и V_L-домен в одной полипептидной цепи. V_H и V_L обычно соединены пептидным линкером. См. источник: Plückthun A. (1994). *Antibodies from Escherichia coli.*, в издании: Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* vol. 113 (pp. 269-315). Springer-Verlag, New York, включенный в настоящий документ полностью посредством ссылки. «ScFv-Fc»-фрагменты содержат scFv, присоединенный к Fc-домену. Например, Fc-домен может быть присоединен к C-концу scFv. Fc-домен может следовать за V_H или V_L, в зависимости от ориентации переменных доменов в scFv (т.е. V_H-V_L или V_L-V_H). Может применяться любой подходящий Fc-домен, известный в данной области техники или описанный в настоящем документе.

[0054] «Минитело» включает антитело, которое отличается меньшей молекулярной массой, чем традиционное антитело большего размера.

[0055] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу из популяции по существу

гомогенных антител. Популяция по существу гомогенных антител содержит антитела, по существу аналогичные и связывающие один и тот же эпитоп (эпитопы), за исключением вариантов, которые могут в норме возникать при получении моноклонального антитела. Такие варианты обычно присутствуют только в незначительных количествах. Моноклональное антитело, как правило, получают способом, который включает выбор единственного антитела из совокупности антител. Например, способ выбора может быть представлен выбором уникального клона из совокупности клонов, такой как пул гибридных клонов, фаговых клонов, дрожжевых клонов, бактериальных клонов или других клонов с рекомбинантной ДНК. Выбранное антитело может быть дополнительно изменено, например, для улучшения аффинности в отношении мишени («аффинное созревание»), для гуманизации антитела, для улучшения его продуцирования в культуре клеток и/или для снижения иммуногенности у субъекта.

[0056] Термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из конкретного источника или вида, тогда как остальная часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из другого источника или вида.

[0057] Термин «биспецифическая антигенсвязывающая конструкция», или «биспецифическое антитело», или любой связанный термин, известный специалисту или используемый специалистом в данной области техники, описывает тип иммуноглобулина, который может связывать по меньшей мере два разных антигена. Например, без ограничения, биспецифическая антигенсвязывающая конструкция может связывать HLA-G и CD3.

[0058] «Гуманизированные» формы не являющихся человеческими антител представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, происходящую из не являющегося человеческим антитела. Гуманизированное антитело обычно представляет собой иммуноглобулин человека (реципиентное антитело), в котором остатки одной или более CDR заменены на остатки из одной или более CDR не являющегося человеческим антитела (донорного антитела). Донорное антитело может представлять собой любое подходящее не являющееся человеческим антитело, такое как антитело мыши, крысы, кролика, курицы, ламы или не являющегося человеком примата, имеющее требуемую специфичность, аффинность или биологический эффект. В некоторых случаях выбранные остатки каркасной области реципиентного антитела заменены на соответствующие остатки каркасной области из донорного антитела. Гуманизированные антитела могут также содержать остатки не обнаруживаемые либо в реципиентном антителе, либо в донорном антителе. Такие модификации могут быть осуществлены для дополнительного усовершенствования функции антитела. Более подробную информацию см. в источниках: Jones et al., *Nature*, 1986, 321:522–525; Riechmann et al., *Nature*, 1988, 332:323–329; и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593–596, каждый из которых

включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[0059] «Антитело человека» представляет собой антитело, которое обладает последовательностью аминокислот, соответствующей последовательности антитела, продуцированной человеком или клеткой человека, или происходящей из не являющегося человеком источника, задействующего репертуар антител человека или кодирующие антитела человека последовательности (например, полученные из источника – человека, или сконструированные *de novo*). Антитела человека исключают, в частности, гуманизированные антитела.

[0060] «Выделенное антитело» представляет собой антитело, которое было выделено и/или извлечено из компонента естественной окружающей среды. Компоненты естественной окружающей среды могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые материалы. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней последовательности аминокислот, например, путем применения секвенатора с вращающимся стаканом. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают до гомогенности путем гель-электрофореза (например, ДСН-ПААГ) в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях, с детекцией путем окрашивания кумасси голубым или серебром. Выделенное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент естественной окружающей среды антитела не присутствует. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело получают с применением по меньшей мере одного этапа очищения.

[0061] «Аффинность» относится к суммарной силе совокупности нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (например, антитела) и ее партнером для связывания (например, антигеном). Если не указано иное, в настоящем документе «аффинность связывания» относится к внутренней аффинности связывания, которая отражает взаимодействие 1:1 между членами связывающейся пары (например, антитела и антигена). Аффинность молекулы X в отношении ее партнера Y может в целом быть представлена константой диссоциации (K_D). Аффинность может быть измерена обычными способами, известными в данной области техники, в том числе описанными в настоящем документе. Аффинность может быть определена, например, с применением технологии поверхностного плазмонного резонанса (ППР), такой как инструмент Biacore®.

[0062] Применительно к связыванию антитела с целевой молекулой, термины «связывание» или «связывается с» в отношении конкретного антигена (например, полипептидной мишени) или эпитопа на конкретном антигене означают связывание, измеряемо отличающееся от неселективного взаимодействия. Связывание может быть измерено, например, путем определения связывания молекулы по сравнению со связыванием контрольной молекулы. Связывание может также быть

определено по конкуренции с контрольной молекулой, аналогичной мишени, например, избытком немеченой мишени. В этом случае на связывание указывает конкурентное ингибирование избытком немеченой мишени связывания меченой мишени с зондом.

[0063] Термин « k_d » (s^{-1}) в настоящем документе относится к константе скорости диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называют значением k_{off} .

[0064] Термин « k_a » ($M^{-1} \times s^{-1}$) в настоящем документе относится к константе скорости связывания конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называют значением k_{on} .

[0065] Термин « K_D » (M) в настоящем документе относится к равновесной константе диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. $K_D = k_d/k_a$.

[0066] Термин « K_A » (M^{-1}) в настоящем документе относится к равновесной константе связывания конкретного взаимодействия антитело-антиген. $K_A = k_a/k_d$.

[0067] Процент «идентичности» последовательности полипептида и референсной последовательности определяют как процент остатков аминокислот в последовательности полипептида, идентичных остаткам аминокислот в референсной последовательности, после выравнивания указанных последовательностей и введения пропусков, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательностей. Выравнивание для целей определения процента идентичности последовательностей аминокислот может быть достигнуто различными способами, известными в данной области техники, например, с применением компьютерного программного обеспечения в открытом доступе, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW или CLUSTAL OMEGA. Специалисты в данной области техники смогут определить подходящие показатели для выравнивания последовательностей, в том числе любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания на протяжении всей длины сравниваемых последовательностей.

[0068] «Консервативная замена» или «консервативная замена аминокислоты» относится к замене одной или более аминокислот на одну или более химически или функционально аналогичных аминокислот. Таблицы консервативных замен, где приведены аналогичные аминокислоты, хорошо известны в данной области техники. Последовательности полипептидов, имеющие такие замены, известны как «консервативно модифицированные варианты». Такие консервативно модифицированные варианты дополняют и не исключают полиморфные варианты, межвидовые гомологи и аллели. Например, считаются консервативными заменами друг для друга следующие группы аминокислот.

| | |
|---|----------------|
| <i>Кислотные остатки</i> | D и E |
| <i>Основные остатки</i> | K, R и H |
| <i>Гидрофильные незаряженные остатки</i> | S, T, N и Q |
| <i>Алифатические незаряженные остатки</i> | G, A, V, L и I |
| <i>Неполярные незаряженные остатки</i> | C, M и P |
| <i>Ароматические остатки</i> | F, Y и W |

| | |
|--|--|
| <i>Содержащие спиртовую группу остатки</i> | S и T |
| <i>Алифатические остатки</i> | I, L, V и M |
| <i>Циклоалкил-ассоциированные остатки</i> | F, H, W и Y |
| <i>Гидрофобные остатки</i> | A, C, F, G, H, I, L, M, T, V, W и Y |
| <i>Отрицательно заряженные остатки</i> | D и E |
| <i>Полярные остатки</i> | C, D, E, H, K, N, Q, R, S и T |
| <i>Положительно заряженные остатки</i> | H, K и R |
| <i>Остатки малого размера</i> | A, C, D, G, N, P, S, T и V |
| <i>Остатки очень малого размера</i> | A, G и S |
| <i>Остатки, вовлеченные в образование витков</i> | A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P и T |
| <i>Гибкие остатки</i> | Q, T, K, S, G, P, D, E и R |

| | |
|-----------------|----------|
| <i>Группа 1</i> | A, S и T |
| <i>Группа 2</i> | D и E |
| <i>Группа 3</i> | N и Q |
| <i>Группа 4</i> | R и K |
| <i>Группа 5</i> | I, L и M |
| <i>Группа 6</i> | F, Y и W |

| | |
|-----------------|------------|
| <i>Группа A</i> | A и G |
| <i>Группа B</i> | D и E |
| <i>Группа C</i> | N и Q |
| <i>Группа D</i> | R, K и H |
| <i>Группа E</i> | I, L, M, V |
| <i>Группа F</i> | F, Y и W |
| <i>Группа G</i> | S и T |
| <i>Группа H</i> | C и M |

Дополнительные консервативные замены можно найти, например, в источнике: Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* 2nd ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY. Антитело, полученное путем осуществления одной или более консервативных замен остатков аминокислот в исходном антителе, называется «консервативно модифицированным вариантом».

[0069] Термин «аминокислота» относится к двадцати обычным встречающимся в природе аминокислотам. Встречающиеся в природе аминокислоты включают аланин (Ala; A), аргинин (Arg; R), аспарагин (Asn; N), аспарагиновую кислоту (Asp; D), цистеин (Cys; C); глутаминовую кислоту (Glu; E),

глутамин (Gln; Q), глицин (Gly; G); гистидин (His; H), изолейцин (Ile; I), лейцин (Leu; L), лизин (Lys; K), метионин (Met; M), фенилаланин (Phe; F), пролин (Pro; P), серин (Ser; S), треонин (Thr; T), триптофан (Trp; W), тирозин (Tyr; Y) и валин (Val; V).

[0070] «Лечить» или «лечение» любого рака относится, согласно некоторым вариантам реализации, к облегчению рака, имеющегося у субъекта. Согласно другому варианту реализации «лечить» или «лечение» включает облегчение по меньшей мере одного физического показателя, которое может быть незаметным для субъекта. Согласно еще одному варианту реализации «лечить» или «лечение» включает видоизменение рака, либо физическое (например, стабилизация заметного симптома), либо физиологическое (например, стабилизация физического показателя), или и первое, и второе.

[0071] В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству антитела или композиции, которое при введении субъекту эффективно для лечения рака. Согласно некоторым вариантам реализации «терапевтически эффективный» включает или состоит из примеров доз каждого антитела. Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически эффективное количество включает определение или состоит из определения количества, используемого для достижения ответа, соответствующего клинической конечной точке. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клиническая конечная точка включает частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и/или критерии оценки ответа солидных опухолей («RECIST»).

[0072] В настоящем документе термин «субъект» означает млекопитающее или человека. Согласно некоторым вариантам реализации субъекты включают, не ограничиваясь перечисленными, обезьян, собак, кошек, мышей, крыс, коров, лошадей, верблюдовых, птиц, коз и овец.

[0073] Согласно первому аспекту предложена биспецифическая антигенсвязывающая конструкция, содержащая связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, и дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с вторым эпитопом.

[0074] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен содержит легкую цепь. Согласно некоторым аспектам указанная легкая цепь представляет собой легкую цепь каппа. Согласно некоторым вариантам реализации указанная легкая цепь представляет собой легкую цепь лямбда.

[0075] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен содержит тяжелую цепь. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgA. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет

собой тяжелую цепь IgD. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgE. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgG. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgM. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgG1. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgG2. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgG3. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgG4. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgA1. Согласно некоторым вариантам реализации указанная тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь IgA2.

[0076] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен представляет собой фрагмент антитела. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой Fv-фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой Fab-фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой F(ab')₂-фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой Fab'-фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой scFv- (sFv-) фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой scFv-Fc-фрагмент. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой минитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фрагмент антитела представляет собой однодоменное антитело.

[0077] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен представляет собой химерное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен представляет собой гуманизованное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен представляет собой антитело человека.

[0078] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен представляет собой антитело с созревшей аффинностью. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен представляет собой антитело с созревшей аффинностью, происходящее из иллюстративной последовательности, приведенной в настоящем описании.

Связывающие домены, способные к связыванию с HLA-G

[0079] Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп HLA-G содержит

последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 342, или состоит из указанной последовательности аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR

[0080] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Kabat

[0081] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Kabat, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Kabat

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым

вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 94. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 95. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 96. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 97. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 98. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 101.

[0083] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 33. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 34.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[0086] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 76–101, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 54–71. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H1 по Kabat

[0087] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 76–101, и последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 18–34. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[0088] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 18–34, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 54–71. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat + CDR-H3 по Kabat

[0089] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 18–34, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 54–71, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat, последовательность CDR-H2 по Kabat и последовательность CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

[0090] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 18, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 54, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 19, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 55, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым

по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 31, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 71, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 101.

Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Kabat

[0091] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании.

[0092] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[0093] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых

иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[0094] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Chothia

[0095] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Chothia, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Chothia, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Chothia

[0096] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит

содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 38–50. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H1 по Chothia

[00100] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 76–101, и последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 1–14. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00101] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 1–14, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 38–50. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia + CDR-H3 по Chothia

[00102] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 1–14, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 38–50, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia, последовательность CDR-H2 по Chothia и последовательность CDR-H3 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Chothia, CDR-H2 по Chothia и CDR-H3 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

[00103] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 1, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 38, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 39, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 40, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 3, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 4, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 41, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит

CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 101.

Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Chothia

[00104] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, CDR-H2 и/или CDR-H1, приведенной в настоящем описании.

[00105] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00106] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00107] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым

вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H

[00108] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 170–200. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 170. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 171. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 172. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 173. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 174. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 175. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 176. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 177. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G,

вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 193. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 194. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 195. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 196. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 197. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 198. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 199. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 200.

[00109] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_H , имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 170–200.

Варианты последовательностей V_H

[00110] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании.

[00111] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенной в настоящем

описании.

[00112] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности CDR-L3

[00113] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 149–166. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или

по существу состоящую из SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 166.

[00114] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L, содержащие иллюстративные CDR

[00115] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую одну или более последовательностей CDR-L, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-L, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-L3

[00116] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 149–166. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым

или по существу состоящую из SEQ ID NO: 121. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 122. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 123. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 124.

CDR-L3 + CDR-L2

[00119] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 149–166, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 128–145. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-L3 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L, выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

CDR-L3 + CDR-L1

[00120] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 149–166, и последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 105–124. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-L3 и CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L, выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

CDR-L1 + CDR-L2

[00121] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 105–124, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 128–145. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-L1 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-L1 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00122] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 105–124, последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 128–145, и последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 149–166. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

[00123] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 106, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 129, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO:

вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность VL, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 123, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 144, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность VL, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 124, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 145, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 166.

Варианты последовательностей VL, содержащих иллюстративные CDR-L

[00124] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности VL по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-L3, CDR-L2 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00125] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00126] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L2, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L2, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L2, которые приведены в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00127] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L1, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L

[00128] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 204–228. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L,

связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 228.

[00129] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_L , имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 204–228.

Варианты последовательностей V_L

[00130] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании.

[00131] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00132] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары

Пары CDR-H3 – CDR-L3

[00133] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный

некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 154. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 155. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 156. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 157. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 158. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 159. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

1.1.1.1. Варианты пар CDR-H3 – CDR-L3

[00161] Согласно некоторым вариантам реализации пары CDR-H3 – CDR-L3 по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00162] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены

аминокислот.

[00163] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары $V_H - V_L$

[00164] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит последовательность V_H и/или последовательность V_L .

[00165] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 170–200, а указанная последовательность V_L представляет собой последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 204–228.

[00166] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 170, а указанная последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 204–228. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 206. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 207. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 208. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно

SEQ ID NO: 209. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 210. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 211. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 212. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 213. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 214. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 215. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 216. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 217. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 218. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 219. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 220. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 221. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 222. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 223. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 228.

[00197] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары VH-VL, представленной выше. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары VH-VL, представленной в таблице S.

CDR-H1 + CDR-H2 + CDR-H3 + CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00200] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары VH-VL, при этом VH имеет последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 170–200, а VL имеет последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 204–228.

Варианты пар V_H – V_L

[00201] Согласно некоторым вариантам реализации пары V_H – V_L по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности V_H и/или V_L, приведенной в настоящем описании.

[00202] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,1% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем описании.

[00203] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00204] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании.

[00205] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит

любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

HC + LC

[00206] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит или состоит из одной или более тяжелых цепей, состоящих из последовательности HC, и одной или более легких цепей, состоящих из последовательности LC. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит или состоит из двух идентичных тяжелых цепей, состоящих из последовательности HC, и двух идентичных легких цепей, состоящих из последовательности LC.

[00207] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 232–262, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 300–330. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 232–262, и указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300–330. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 266–296, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 300–330. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 266–296, и указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 300–330.

[00208] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 232, и указанная

последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 328. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 295, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 329. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 296, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 330.

[00272] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары HC-LC, представленной выше. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары HC-LC, представленной в таблице S.

Связывающие домены, способные к связыванию с CD3

[00273] Согласно некоторым вариантам реализации указанный второй эпитоп включает эпитоп CD3ε. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп CD3ε содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 629, или состоит из указанной последовательности аминокислот.

[00274] CD3 представляет собой белковый комплекс и T-клеточный корецептор, который вовлечен в активацию цитотоксических T-клеток (CD8⁺ T-клеток), хелперных T-клеток (CD4⁺ T-клеток) и естественных киллерных T-клеток (NKT-клеток). CD3 состоит из четырех отдельных цепей. У млекопитающих указанный комплекс содержит цепь CD3γ, цепь CD3δ и две цепи CD3ε. Указанные цепи связываются с T-клеточным рецептором (TCR) и ζ-цепью (зета-цепью), генерируя сигнал активации в T-лимфоцитах. В совокупности TCR, ζ-цепь и молекулы CD3 образуют комплекс TCR.

[00275] Цепи CD3γ, CD3δ и CD3ε представляют собой близкородственные белки клеточной поверхности из суперсемейства иммуноглобулинов, содержащих единственный внеклеточный иммуноглобулиновый домен. Все внутриклеточные концевые фрагменты молекул CD3γ, CD3ε и CD3δ содержат единственный консервативный мотив, известный как *иммуорецепторный тирозиновый активирующий мотив*, или сокращенно ITAM, который имеет существенное значение для сигнальной способности TCR. Внутриклеточный концевой фрагмент CD3ζ содержит 3 мотива ITAM.

Фосфорилирование ITAM на CD3 придает цепи CD3 способность к связыванию фермента, называемого ZAP70 (ассоциированный с зета-цепью белок), киназы, важной для сигнального каскада T-клетки. Согласно некоторым вариантам реализации белки CD3 включают CD3 мыши. Согласно некоторым вариантам реализации белки CD3 включают CD3 яванского макака.

Последовательности CDR-H3

[00276] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность CDR-H3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 379.

[00277] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR

[00278] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Kabat

[00279] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Kabat, содержащих одну или более, состоящих или по

существом состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Kabat

[00280] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 379.

CDR-H2 по Kabat

[00281] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 371–375. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 373.

CDR-H1 по Kabat

[00282] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 354–357. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 354.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00283] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382, и последовательность

CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 371–375. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H1 по Kabat

[00284] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382, и последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 354–357. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00285] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 354–357, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 371–375. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat + CDR-H3 по Kabat

[00286] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 354–357, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 371–375, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat, последовательность CDR-H2 по Kabat и последовательность CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

[00287] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 354, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 371, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 379.

Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Kabat

[00288] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании.

[00289] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00290] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00291] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H , содержащие иллюстративные CDR по Chothia

[00292] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H , содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Chothia, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Chothia, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Chothia

[00293] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H , содержащую

последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 413–418. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 379.

CDR-H2 по Chothia

[00294] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 362–365. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 413–418. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 362.

CDR-H1 по Chothia

[00295] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 346–349. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 413–418. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 346.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00296] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 362–365. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H1 по Chothia

[00297] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382, и последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 346–349. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00298] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 346–349, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 362–365. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности

V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia + CDR-H3 по Chothia

[00299] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 346–349, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 362–365, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 379–382. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia, последовательность CDR-H2 по Chothia и Последовательность CDR-H3 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Chothia, CDR-H2 по Chothia и CDR-H3 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 413–418.

[00300] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 346, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 362, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 379.

Варианты последовательностей V_H , содержащих иллюстративные CDR по Chothia

[00301] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, CDR-H2 и/или CDR-H1, приведенной в настоящем описании.

[00302] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по

меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00303] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00304] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H

[00305] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий

домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 413–418. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 413. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 414. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 415. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 416. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 417. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 418.

[00306] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит три CDR тяжелых цепей, каждая из которых содержит, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_H, имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 413–418.

Варианты последовательностей V_H

[00307] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании.

[00308] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем

описании.

[00309] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности CDR-L3

[00310] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 404–408. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 404.

[00311] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

V_L Последовательности, содержащие иллюстративные CDR

[00312] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_L , содержащую одну или более последовательностей CDR-L, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-L, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-L3

[00313] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 404–408. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 404.

CDR-L2

[00314] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 396–400. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 396.

CDR-L1

[00315] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 388–392. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 388.

CDR-L3 + CDR-L2

[00316] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 404–408, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 396–400. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность

CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 422–427.

CDR-L3 + CDR-L1

[00317] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 404–408, и последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 388–392. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 422–427.

CDR-L1 + CDR-L2

[00318] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 388–392, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 396–400. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L1 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L1 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 422–427.

CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00319] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 388–392, последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 396–400, и последовательность CDR-L3, содержащую

последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 404–408. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, выбранной из SEQ ID NO: 422–427.

[00320] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 388, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 396, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 404.

Варианты последовательностей V_L, содержащих иллюстративные CDR-L

[00321] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-L3, CDR-L2 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00322] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00323] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L2, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L2, приведенных в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L2, которые приведены в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00324] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L1, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L

[00325] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 422–427. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 422. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 423. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 424. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 425. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 426. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с

эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 427.

[00326] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_L, имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 422–427.

Варианты последовательностей V_L

[00327] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании.

[00328] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании.

[00329] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L, приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары

Пары CDR-H3 – CDR-L3

[00330] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность CDR-H3, и последовательность CDR-L3. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 является частью V_H и указанная последовательность CDR-L3 является частью V_L.

[00331] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 представляет собой последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 379–382, а указанная последовательность CDR-L3 представляет собой последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 404–408.

[00332] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 379, а указанная последовательность CDR-L3 выбрана из SEQ ID NO: 404–408. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 404. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 405. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 406. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 407. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 408.

Варианты пар CDR-H3 – CDR-L3

[00333] Согласно некоторым вариантам реализации пары CDR-H3 – CDR-L3 по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00334] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00335] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная

последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары $V_H - V_L$

[00336] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3 ϵ , содержит последовательность V_H и последовательность V_L .

[00337] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 413–418, а указанная последовательность V_L представляет собой последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 422–427.

[00338] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 413, а указанная последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 422–427. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 422. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 423. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 424. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 425. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 426. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 427.

[00339] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 414, а указанная последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 422–427. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 422. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 423. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 424. Согласно некоторым вариантам

SEQ ID NO: 427.

[00343] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 418, а указанная последовательность V_L выбрана из SEQ ID NO: 422–427. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 422. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 423. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 424. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 425. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 426. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 427.

[00344] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары VH-VL, представленной выше. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары VH-VL, представленной в таблице S.

CDR-H1 + CDR-H2 + CDR-H3 + CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00345] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 354, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 373, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 379, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 388, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 396, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 404.

[00346] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 346, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 362, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 379, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 388, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 396, и последовательность CDR-L3

SEQ ID NO: 404.

Варианты пар $V_H - V_L$

[00347] Согласно некоторым вариантам реализации пары $V_H - V_L$ по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности V_H и/или V_L , приведенной в настоящем описании.

[00348] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,1% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании.

[00349] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00350] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00351] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены

аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Дополнительные связывающие домены, способны к связыванию CD16, NKp46 и/или NKp30

CD16

[00352] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен включает активатор NK-клеток, активатор дендритных клеток, активатор моноцитов или макрофагов. Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор NK-клеток включает антитело к эпитопу CD16. Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор моноцитов или макрофагов включает антитело к эпитопу CD16. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп содержит одну или более аминокислот в SEQ ID NO: 630–631.

[00353] Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп содержит одну или более аминокислот в полиморфизме SEQ ID NO: 630. Согласно некоторым вариантам реализации указанный полиморфизм содержит последовательность полипептида, содержащую или состоящую из SEQ ID NO: 630, причем аминокислота в положении 176 представляет собой V. Согласно некоторым вариантам реализации указанный полиморфизм содержит последовательность полипептида или состоит из последовательности полипептида, которая содержит SEQ ID NO: 630, причем аминокислота в положении 176 представляет собой F. Согласно некоторым вариантам реализации указанный полиморфизм содержит последовательность полипептида или состоит из последовательности полипептида, имеющей F или имеющей V, выделенные жирным шрифтом и подчеркиванием в SEQ ID NO: 630, приведенной в таблице S в настоящем документе.

[00354] CD16 представляет собой молекулу кластера дифференцировки, обнаруживаемую на поверхности естественных клеток-киллеров, нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток и макрофагов. CD16 был идентифицирован как Fc-рецепторы FcγRIIIa (CD16a) и FcγRIIIb (CD16b), которые участвуют в передаче сигналов. Наиболее хорошо исследованный мембранный рецептор, задействованный в запуске лизиса NK-клетками, CD16 представляет собой молекулу суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF), вовлеченную в антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). CD16 может применяться для выделения популяции специфических иммунных клеток с помощью активированной флуоресценцией сортировки клеток (FACS) или активируемой магнитным полем сортировки клеток, с применением антител, направленных против CD16.

[00355] У человека CD16 существует в двух разных формах: FcγRIIIa (CD16a) и FcγRIIIb (CD16b), имеющих 96% сходство последовательностей во внеклеточных связывающих иммуноглобулины областях. FcγRIIIa экспрессируется на тучных клетках, макрофагах и естественных клетках-киллерах как трансмембранный рецептор, тогда как FcγRIIIb экспрессируется только на

нейтрофилах. Кроме того, FcγRIIIb – единственный Fc-рецептор, закоренный в мембране клетки гликозил-фосфатидилинозитольным (GPI) линкером, и также он играет значимую роль в запуске мобилизации кальция и дегрануляции нейтрофилов. Вместе FcγRIIIa и FcγRIIIb способны активировать дегрануляцию, фагоцитоз и окислительный взрыв, что позволяет нейтрофилам удалять опсонизированные патогены.

[00356] CD16 необходим для процессов АЗКЦ, осуществляемых моноцитами человека. У человека моноциты, экспрессирующие CD16, имеют разнообразную способность к АЗКЦ в присутствии специфических антител и могут убивать клетки первичного лейкоза, клетки раковых линий и клетки, инфицированные вирусом гепатита В. Кроме того, CD16 способен опосредовать прямой киллинг некоторых инфицированных вирусами и раковых клеток без антител.

[00357] После связывания с лигандами, такими как консервативная часть IgG-антител, CD16 на НК-клетках человека индуцирует транскрипцию генов поверхностных молекул активации, таких как ИЛ-2R (CD25), и воспалительных цитокинов, таких как ИФН-гамма и ФНО. Индуцируемая CD16 экспрессия мРНК цитокинов в НК-клетках опосредована ядерным фактором активированных Т-клеток (NFATp), чувствительным к циклоспорино А (CsA) фактором, который регулирует транскрипцию различных цитокинов. Стимулирующая регуляция экспрессии специфических генов цитокинов происходит посредством CsA-чувствительного и кальций-зависимого механизма.

[00358] Кристаллические структуры FcεRIα, FcγRIIa, FcγRIIIb и FcγRIII были определены экспериментальным путем. Обнаружено, что указанные структуры имеют консервативную иммуноглобулиноподобную (Ig-подобную) структуру. Кроме того, указанные структуры продемонстрировали общий признак всех известных Fc-рецепторов суперсемейства Ig: «остроугольный шарнир» между N- и C-концевыми доменами Ig. В частности, структура CD16 (FcγRIIIb) включает два иммуноглобулиноподобных домена, имеющих угол шарнира между доменами, равный приблизительно 50°. Связывающая Fc область рецептора также несет общий положительный заряд, который дополняет отрицательно заряженные связывающие рецептор области на Fc.

Последовательности CDR-H3

[00359] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16,, содержит последовательность CDR-H3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472.

[00360] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности

CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR

[00361] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Kabat

[00362] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Kabat, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Kabat

[00363] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472.

CDR-H2 по Kabat

[00364] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 458–461.

CDR-H1 по Kabat

[00365] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 441–444.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00366] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 458–461. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H1 по Kabat

[00367] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472, и последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 441–444. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00368] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую

последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 441–444, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 458–461. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat + CDR-H3 по Kabat

[00369] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 441–444, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 458–461, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat, последовательность CDR-H2 по Kabat и последовательность CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

Варианты последовательностей V_H , содержащих иллюстративные CDR по Kabat

[00370] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании.

[00371] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%,

80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00372] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00373] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Chothia

[00374] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Chothia, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Chothia,

приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Chothia

[00375] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472.

CDR-H2 по Chothia

[00376] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 448–454.

CDR-H1 по Chothia

[00377] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 431–437.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00378] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 448–454. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H1 по Chothia

[00379] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую

последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472, и последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 431–437. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00380] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 431–437, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 448–454. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia + CDR-H3 по Chothia

[00381] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 431–437, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 448–454, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 465–472. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia, последовательность CDR-H2 по Chothia и последовательность CDR-H3 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например,

согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Chothia, CDR-H2 по Chothia и CDR-H3 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 501–513.

Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Chothia

[00382] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании.

[00383] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00384] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00385] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по

Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H

[00386] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 501–513. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 501. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 502. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 503. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 504. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 505. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 506. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 507. Согласно некоторым

вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 508. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 509. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 510. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 511. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 512. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 513.

[00387] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит три CDR тяжелых цепей, каждая из которых содержит, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_H , имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 501–513.

Варианты последовательностей V_H

[00388] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании.

[00389] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании.

[00390] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H ,

приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности CDR-L3

[00391] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 492–497.

[00392] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L, содержащие иллюстративные CDR

[00393] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L, содержащую одну или более последовательностей CDR-L, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-L, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-L3

[00394] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 492–497.

CDR-L2

[00395] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 484–488.

CDR-L1

[00396] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 476–480.

CDR-L3 + CDR-L2

[00397] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 492–497, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 484–488. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 517–524.

CDR-L3 + CDR-L1

[00398] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 492–497, и последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 476–480. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 517–524.

CDR-L1 + CDR-L2

[00399] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 476–480, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 484–488. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-L1 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-L1 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 517–524.

CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00400] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 476–480, последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 484–488, и последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 492–497. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 517–524.

Варианты последовательностей V_L , содержащих иллюстративные CDR-L

[00401] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-L3, CDR-L2 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00402] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная

последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00403] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L2, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L2, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L2, которые приведены в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00404] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L1, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L

[00405] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L, содержащую

последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 517–524. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 517. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 518. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 519. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 520. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 521. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 522. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 523. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 524.

[00406] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит три CDR легких цепей, каждая из которых содержит, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_L , имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 517–524.

Варианты последовательностей V_L

[00407] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании.

[00408] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная

последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00409] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары

Пары CDR-H3 – CDR-L3

[00410] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16,, содержит последовательность CDR-H3, и последовательность CDR-L3. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 является частью V_H и указанная последовательность CDR-L3 является частью V_L .

[00411] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 представляет собой последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 465–472, а указанная последовательность CDR-L3 представляет собой последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 492–497.

Варианты пар CDR-H3 – CDR-L3

[00412] Согласно некоторым вариантам реализации пары CDR-H3 – CDR-L3 по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00413] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности

с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00414] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары $V_H - V_L$

[00415] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD16, содержит последовательность V_H и последовательность V_L .

[00416] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 501–513, а указанная последовательность V_L представляет собой последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 517–524.

Варианты пар $V_H - V_L$

[00417] Согласно некоторым вариантам реализации пары $V_H - V_L$ по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности V_H и/или V_L , приведенной в настоящем описании.

[00418] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная

последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,1% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании.

[00419] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00420] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00421] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

NKp46

[00422] Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор NK-клеток включает антитело к эпитопу NKp46. Согласно некоторым вариантам реализации эпитопы NKp46 содержат по меньшей мере одну из SEQ ID NO: 632–637. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544.

[00423] NKp46 представляет собой белок, у человека кодируемый геном *NCR1*. NKp46

представляет собой основной активирующий NK-клетки рецептор, который вовлечен в элиминацию целевых клеток. NK-клетки образуют разные типы контактов, которые приводят к разным функциональным исходам: цитотоксическому, ингибиторному и регуляторному. NKp46 является представителем семейства рецепторов естественной цитотоксичности (NCR).

[00424] Активация рецептора NKp46 на NK-клетках приводит к повышенной клеточной активации, проявляющейся в повышенном продуцировании цитокинов и высвобождении цитолитических гранул. Указанный рецептор может обеспечивать распознавание опухолевых клеток NK-клетками и может специфически связывать вирусные гемагглютинины. Нормальные NK-клетки у человека и у грызунов равномерно экспрессируют NKp46, стимулирующая регуляция которого происходит во время созревания NK-клеток после коммитирования в клетки NK-линии.

[00425] В фундаментальной иммунологии NKp46 часто считают высокоселективным или даже специфическим маркером NK-клеток. NKp46 представляет собой высокоспецифичный маркер NK-клеток и потенциально применим в диагностике NK-клеточных и некоторых происходящих из Т-клеток новообразований.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR

[00426] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

[00427] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Kabat

[00428] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Kabat, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Kabat

[00429] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544.

CDR-H2 по Kabat

[00430] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 540.

CDR-H1 по Kabat

[00431] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 532.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00432] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 540. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , имеющей последовательность SEQ ID NO: 560.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H1 по Kabat

[00433] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544, и последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 532. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , имеющей последовательность SEQ ID NO: 560.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00434] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую или состоящую из SEQ ID NO: 532, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 540. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , имеющей последовательность SEQ ID NO: 560.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat + CDR-H3 по Kabat

[00435] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 532, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 540, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat, последовательность CDR-H2 по Kabat и последовательность CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все

указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, имеющей последовательность SEQ ID NO: 560.

Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Kabat

[00436] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании.

[00437] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00438] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00439] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит последовательность,

состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Chothia

[00440] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Chothia, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Chothia, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Chothia

[00441] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544.

CDR-H2 по Chothia

[00442] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 536.

CDR-H1 по Chothia

[00443] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 528.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00444] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКр46, содержит последовательность V_H, содержащую

последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности SEQ ID NO: 536. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , имеющей последовательность SEQ ID NO: 560.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H1 по Chothia

[00445] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 544, и последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 528. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной V_H , имеющей последовательность SEQ ID NO: 560.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00446] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 528, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 536. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H SEQ ID NO: 560.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia + CDR-H3 по Chothia

[00447] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 528, последовательность CDR-H2

по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 536, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 544. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Chothia, CDR-H2 по Chothia и Chothia-H3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , имеющей последовательность SEQ ID NO: 560.

Варианты последовательностей V_H , содержащих иллюстративные CDR по Chothia

[00448] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, CDR-H2 и/или CDR-H1, приведенной в настоящем описании.

[00449] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00450] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00451] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H

[00452] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 560.

[00453] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит три CDR тяжелых цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_H, имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 560.

Варианты последовательностей V_H

[00454] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании.

[00455] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H, приведенных в настоящем описании.

[00456] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит

любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности CDR-L3

[00457] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 556.

[00458] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

V_L Последовательности, содержащие иллюстративные CDR

[00459] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L , содержащую одну или более последовательностей CDR-L, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-L, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-L3

[00460] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 556.

CDR-L2

[00461] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 552.

CDR-L1

[00462] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 548.

CDR-L3 + CDR-L2

[00463] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 556, и последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 552. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , имеющей последовательность SEQ ID NO: 564.

CDR-L3 + CDR-L1

[00464] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 556, и последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 548. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , имеющей последовательность SEQ ID NO: 564.

CDR-L1 + CDR-L2

[00465] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L , содержащую

последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 548, и последовательность CDR-L2, содержащих, состоящих или по существу состоящих из SEQ ID NO: 552. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L1 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-L1 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L, имеющей последовательность SEQ ID NO: 564.

CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00466] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 548, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 552, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 556. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, имеющей последовательность SEQ ID NO: 564.

Варианты последовательностей V_L, содержащих иллюстративные CDR-L

[00467] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-L3, CDR-L2 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00468] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00469] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L2, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L2, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L2, которые приведены в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00470] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L1, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L

[00471] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 564.

[00472] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_L, имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 564.

Варианты последовательностей V_L

[00473] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной

последовательности V_L , приведенной в настоящем описании.

[00474] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00475] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары

Пары CDR-H3 – CDR-L3

[00476] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность CDR-H3 и последовательность CDR-L3. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 является частью V_H , а указанная последовательность CDR-L3 является частью V_L . Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 представляет собой SEQ ID NO: 544, а указанная последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 556.

Варианты пар CDR-H3 – CDR-L3

[00477] Согласно некоторым вариантам реализации пары CDR-H3 – CDR-L3 по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00478] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная

последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00479] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары V_H – V_L

[00480] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКp46, содержит последовательность V_H и последовательность V_L. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой SEQ ID NO: 560 и указанная последовательность V_L представляет собой SEQ ID NO: 564.

[00481] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом НКp46, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары V_H-V_L, представленной выше. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары V_H-V_L, представленной в таблице S.

CDR-H1 + CDR-H2 + CDR-H3 + CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00482] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 532, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 540, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 544, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 548, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 552, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 556.

[00483] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp46, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 528, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 536, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 544, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 548, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 552, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 556.

Варианты пар $V_H - V_L$

[00484] Согласно некоторым вариантам реализации пары $V_H - V_L$ по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности V_H и/или V_L , приведенной в настоящем описании.

[00485] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,1% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании.

[00486] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены

аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00487] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00488] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

NKp30

[00489] Согласно некоторым вариантам реализации указанный активатор НК-клеток включает антитело к эпитопу NKp30. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп NKp30 содержит одну или более аминокислот в SEQ ID NO: 638–643. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность CDR-H3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 568–570.

[00490] NKp30 представляет собой белок, кодируемый геном *NCR3*. NKp30, также известный как рецептор естественной цитотоксичности 3 (NCR3), был идентифицирован как белок размером 30 кДа, который, аналогично NKp46, экспрессируется на всех зрелых покоящихся и активированных НК-клетках. При молекулярном клонировании кДНК NKp30 обнаружена открытая рамка считывания, которая, по прогнозам, кодирует один внеклеточный IgV-домен и гидрофобный TM-домен с заряженным остатком аргинина, способным к связыванию с ITAM-адапторами, CD3 ζ и/или FcR γ . Выявлено некоторое структурное сходство кристаллической структуры NKp30 с CTLA-4 и PD-1, и, соответственно, NKp30 считается представителем семейства рецепторов CD28 (83, 89). И NKp30, и NKp46 характеризуются пониженной поверхностной экспрессией на НК-клетках памяти адаптивного иммунитета, наиболее вероятно, ввиду понижающей регуляции экспрессии сигнальной цепи FcR γ , необходимой для поверхностной экспрессии указанных рецепторов.

[00491] С гена NKp30 транскрибируются шесть образующихся путем альтернативного сплайсинга вариантов транскриптов, называемые NKp30 a – f. NKp30a и NKp30b приводят к активации NK-клеток, тогда как изоформа NKp30c, как было показано, вызывает секрецию иммуносупрессивного цитокина, ИЛ-10, из NK-клеток (93). Также было показано, что NKp30 экспрессируют $\gamma\delta$ Т-клетки (30), CD8⁺ Т-клетки (94) и Т-клетки пуповинной крови (UCB), культивированные с ИЛ-15.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR

[00492] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Kabat

[00493] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Kabat, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Kabat

[00494] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594.

CDR-H2 по Kabat

[00495] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 586–588.

CDR-H1 по Kabat

[00496] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую

последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 574–576.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00497] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 586–588. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

CDR-H3 по Kabat + CDR-H1 по Kabat

[00498] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594, и последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 574–576. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H3 по Kabat и последовательность CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Kabat и CDR-H1 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[00499] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 574–576, и последовательность

CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 586–588. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat и последовательность CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Kabat и CDR-H2 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat + CDR-H3 по Kabat

[00500] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 574–576, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 586–588, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Kabat, последовательность CDR-H2 по Kabat и последовательность CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

Варианты последовательностей V_H , содержащих иллюстративные CDR по Kabat

[00501] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании.

[00502] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная

последовательность CDR-H3 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00503] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00504] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Kabat содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Chothia

[00505] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Chothia, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Chothia, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-H3 по Chothia

[00506] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594.

CDR-H2 по Chothia

[00507] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 580–582.

CDR-H1 по Chothia

[00508] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 568–570.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00509] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 580–582. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, последовательность CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанные последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

CDR-H3 по Chothia + CDR-H1 по Chothia

[00510] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую

последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594, и последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 568–570. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и последовательность CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H3 по Chothia и CDR-H1 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00511] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 568–570, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 580–582. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia и последовательность CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-H1 по Chothia и CDR-H2 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia + CDR-H3 по Chothia

[00512] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 568–570, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 580–582, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 592–594. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-H1 по Chothia, последовательность CDR-H2 по Chothia и последовательность CDR-H3 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например,

согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-H1 по Chothia, CDR-H2 по Chothia и CDR-H3 по Chothia, взяты из одной иллюстративной последовательности V_H, выбранной из SEQ ID NO: 613–616.

Варианты последовательностей V_H, содержащих иллюстративные CDR по Chothia

[00513] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, CDR-H2 и/или CDR-H1, приведенной в настоящем описании.

[00514] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00515] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H2 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00516] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по

Chothia содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H1 по Chothia содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_H

[00517] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 613–616. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 613. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 614. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 615. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 616.

[00518] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит три CDR тяжелых цепей, каждая из которых содержит, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из V_H, имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 613–616.

Варианты последовательностей V_H

[00519] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H по настоящему

изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании.

[00520] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании.

[00521] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности CDR-L3

[00522] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 608–609.

[00523] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L, содержащие иллюстративные CDR

[00524] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую одну или более последовательностей CDR-L, содержащих одну или более, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-L, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

CDR-L3

[00525] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 608–609.

CDR-L2

[00526] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 603–604.

CDR-L1

[00527] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 598–599.

CDR-L3 + CDR-L2

[00528] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 608–609, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 603–604. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и

CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 624–625.

CDR-L3 + CDR-L1

[00529] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 608–609, и последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 598–599. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L3 и последовательность CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L3 и CDR-L1, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 624–625.

CDR-L1 + CDR-L2

[00530] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 598–599, и последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 603–604. Согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, последовательность CDR-L1 и последовательность CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе указанных последовательности, CDR-L1 и CDR-L2, взяты из иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 624–625.

CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00531] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 598–599, последовательность CDR-L2, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 603–604, и последовательность CDR-L3, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана

из SEQ ID NO: 608–609. Согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым вариантам реализации все указанные последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L, выбранной из SEQ ID NO: 624–625.

Варианты последовательностей V_L, содержащих иллюстративные CDR-L

[00532] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-L3, CDR-L2 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00533] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00534] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L2, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L2, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L2 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L2, которые приведены в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00535] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1

содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L1, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L1 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Последовательности V_L

[00536] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую последовательность, состоящую или по существу состоящую из последовательности, которая выбрана из SEQ ID NO: 624–625. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 624. Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 625.

[00537] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит три CDR легких цепей, каждая из которых содержит, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из VL, имеющей последовательность, представленную в одной из SEQ ID NO: 624–625.

Варианты последовательностей V_L

[00538] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L по настоящему изобретению содержат вариант, состоят из или по существу состоят из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании.

[00539] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из

последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00540] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары

Пары CDR-H3 – CDR-L3

[00541] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность CDR-H3, и последовательность CDR-L3. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 является частью V_H , а указанная последовательность CDR-L3 является частью V_L .

[00542] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 представляет собой последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 592–594, а указанная последовательность CDR-L3 представляет собой последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 608–609.

Варианты пар CDR-H3 – CDR-L3

[00543] Согласно некоторым вариантам реализации пары CDR-H3 – CDR-L3 по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00544] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-H3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00545] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность CDR-L3 содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Пары V_H – V_L

[00546] Согласно некоторым вариантам реализации указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит последовательность V_H и последовательность V_L.

[00547] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H представляет собой последовательность V_H, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 613–616, и указанная последовательность V_L представляет собой последовательность V_L, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 624–625.

[00548] Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом NKp30, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары V_H-V_L, представленной выше. Согласно некоторым вариантам реализации указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит три CDR тяжелых цепей и три CDR легких цепей, каждая из которых содержит последовательность CDR, состоит или по существу состоит из последовательности CDR из пары V_H-V_L, представленной в таблице S.

Варианты пар $V_H - V_L$

[00549] Согласно некоторым вариантам реализации пары $V_H - V_L$ по настоящему изобретению содержат вариант иллюстративной последовательности V_H и/или V_L , приведенной в настоящем описании.

[00550] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,1% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенной в настоящем описании.

[00551] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_H содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00552] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит вариант, состоит или по существу состоит из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, которая имеет по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичности с любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00553] Согласно некоторым вариантам реализации указанная последовательность V_L содержит любые, состоит или по существу состоит из любых иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

Фармацевтические композиции

[00554] Согласно некоторым вариантам реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая любые из биспецифических антигенсвязывающих конструкций, предложенных согласно настоящему изобретению, или состоящая из них. Подходящие маршруты введения включают, не ограничиваясь перечисленными, ингаляционный, внутриартериальный, внутрискожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, назальный, парентеральный, легочный и подкожный пути.

[00555] Указанная фармацевтическая композиция может содержать одно или более фармацевтических вспомогательных веществ. Может применяться любое подходящее фармацевтическое вспомогательное вещество, и специалист в данной области техники способен выбрать подходящие фармацевтические вспомогательные вещества. Соответственно, фармацевтические вспомогательные вещества, описанные ниже, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения. Дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества включают, например, описанные в руководстве: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00556] Также настоящим изобретением охвачены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие антитело, поскольку вода может способствовать разложению некоторых антител. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены с применением безводных или имеющих низкое влагосодержание ингредиентов, в условиях низкого влагосодержания или низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, может быть безводным, если предполагается существенный контакт с влагой или и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения.

[00557] Безводную фармацевтическую композицию необходимо готовить и хранить таким образом, чтобы сохранить ее безводную природу. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с применением известных материалов для предотвращения воздействия воды, таким образом, чтобы они могли быть включены в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, не ограничиваясь перечисленным, герметичную упаковку из фольги, пластика, однодозовые контейнеры (*например*, сосуды), блистерные упаковки и стрипы.

[00558] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно антитело или оба антитела из антитела к иммуноингибирующему рецептору или лиганду, и/или антитела к иммуностимулирующему рецептору и/или лиганду. Согласно

некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере одного из следующего: антитела к ILT2 или низкомолекулярного ингибитора ILT2; антитела к ILT4 или низкомолекулярного ингибитора ILT4; антитела к KIR2DL4 или низкомолекулярного ингибитора KIR2DL4; антитела к PD-L1 или низкомолекулярного ингибитора PD-L1; антитела к PD-1 или низкомолекулярного ингибитора PD-1; антитела к CTLA4 или низкомолекулярного ингибитора CTLA4; антитела к CD38 или низкомолекулярного ингибитора CD38; антитела к CD73 или низкомолекулярного ингибитора CD73; антитела к рецептору A2A или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2A; антитела к рецептору A2B или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2B; антитела к двойному рецептору A2A/A2B или низкомолекулярного ингибитора двойного рецептора A2A/A2B, или их комбинации; антитела к CD39 или низкомолекулярного ингибитора CD39; антитела к CD73 или низкомолекулярного ингибитора CD73; антитела к CD47 или низкомолекулярного ингибитора CD47; и/или низкомолекулярного ингибитора. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антитело к ILT2 или низкомолекулярный ингибитор ILT2, антитело к ILT4 или низкомолекулярный ингибитор ILT4, антитело к PD-L1 или низкомолекулярный ингибитор PD-L1, и/или антитело к CD47 или низкомолекулярный ингибитор CD47.

[00559] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит эффективное количество одного или более из:

- a) антитела к PD-L1 или низкомолекулярного ингибитора PD-L1;
- b) антитела к PD-1 или низкомолекулярного ингибитора PD-1;
- c) антитела к CD38 или низкомолекулярного ингибитора CD38;
- d) антитела к CD39 или низкомолекулярного ингибитора CD39;
- e) антитела к CD73 или низкомолекулярного ингибитора CD73;
- f) антитела к рецептору A2A или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2A;
- g) антитела к рецептору A2B или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2B;
- h) антитела к двойному рецептору A2A/A2B или низкомолекулярного ингибитора двойного рецептора A2A/A2B;
- i) антитела к CD47 или низкомолекулярного ингибитора CD47;
- j) антитела к CTLA-4 или низкомолекулярного ингибитора CTLA-4;
- k) антитела к LAG-3 или низкомолекулярного ингибитора LAG-3;
- l) антитела к TIM-3 или низкомолекулярного ингибитора TIM-3;

- m) антитела к TIGIT или низкомолекулярного ингибитора TIGIT;
- n) антитела к VISTA или низкомолекулярного ингибитора VISTA;
- o) антитела к CD94 или низкомолекулярного ингибитора CD94;
- p) низкомолекулярного ингибитора;
- q) онколитического вируса;
- г) химиотерапевтического средства;
- s) способных обеспечивать АЗКЦ терапевтических средств с применением

эффектор-компетентных антител, таких как антитела к CD19, к CD20, к EGFR, к Her2, к SLAMF7, к CD52, к BCMA, к GD2 и/или к CCR4.

[00560] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает один или более ингибиторов рецепторных тирозинкиназ. Примеры ингибиторов рецепторных тирозинкиназ включают акалабрутиниб, афатиниб, алеценза, алектиниб, авапритиниб, акситиниб, бозулиф, бозутиниб, брукинза, кабозантиниб, калкенс, капрельса, кометрик, кризотиниб, дакомитиниб, дазатиниб, энтректиниб, эрлотиниб, гилотриф, гилтеритиниб, гливек, ибрутиниб, иklusиг, иматиниб, имбрувика, инлита, лапатиниб, мидостаурин, нератиниб, нерлинкс, нексавар, нилотиниб, пакритиниб, пазопаниб, пексидартиниб, понатиниб, квизартиниб, регорафениб, розлитрек, ридапт, сорафениб, спрайсел, стиварга, сунитиниб, сутент, тарцева, тасигна, туралио, тайжерб, вандетаниб, визимпро, вотриент, халкори, ксоспата, залтрап, занубрутиниб, зив-афлиберцепт.

[00561] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает один или более антиметаболитов. Антиметаболиты включают, без ограничения, азацитидин, 5-фторурацил (5-FU), 6-меркаптопурин (6-MP), капецитабин (Кселода), кладрибин, клофарабин, цитарабин (Ага-С), децитабин, флоксуридин, флударабин, гемцитабин (гемзар), гидроксимочевину, метотрексат, неларабин, пеметрексед (алимта), пентостатин, пралатрексад, тиогуанин и/или трифлуридин/типирацил.

[00562] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает один или более алкилирующих агентов. Алкилирующие агенты включают, без ограничения, алтретамин, бендамустин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, оксалиплатин, темозоломид, тиотепа и/или трабектедин.

[00563] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает один или более антрациклинов. Антрациклины включают, без ограничения, даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), липосомальный доксорубицин, эпирубицин, идарубицин и/или валрубицин.

[00564] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает

один или более ингибиторов топоизомеразы, таких как, например, без ограничения, иринотекан, липосомальный иринотекан и/или топотекан.

[00565] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает один или более таксанов, таких как, например, без ограничения, кабазитаксел, доцетаксел, наб-паклитаксел и/или паклитаксел.

[00566] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает один или более алкалоидов барвинка, например, таких как, без ограничения, винбластин, винкристин, липосомальный винкристин и/или винорелбин.

[00567] Согласно некоторым вариантам реализации химиотерапевтическое средство включает одно или более средств из полностью транс-ретиноевой кислоты, триоксида мышьяка, аспарагиназы, эрибулина, гидроксимочевины, иксабепилона, митотана, омацетаксина, пэгаспаргазы, прокарбазина, ромидеписина и/или вориностата.

[00568] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или оба из следующих антител:

- c) антитело к иммуноингибирующему рецептору или лиганду и/или
- d) антитело к иммуностимулирующему рецептору или лиганду.

[00569] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуномодулирующих агентов включают антагонист ингибиторного рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибиторный рецептор представляет собой по меньшей мере один из LILRB1, LILRB2, LILRB4, KIR2DL4, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, TIGIT, B7-H3, B7-H4, нейритина, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, рецептора ТФР-В, NKG2A и/или иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуномодулирующих агентов включают агонист костимулирующего рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный костимулирующий рецептор представляет собой по меньшей мере один из OX40, CD2, CD27, ICAM-1, LFA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp30, NKp46, NKp80, CD160 и/или CD83.

[00570] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуномодулирующих агентов представляют собой один или более цитокинов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более цитокинов представляет собой по меньшей мере одно из Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-гамма, лиганда Flt3, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-21 и/или ИЛ-27.

[00571] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более

иммуномодулирующих агентов представляют собой один или более онколитических вирусов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более онколитических вирусов представляет собой вирус простого герпеса, вирус везикулярного стоматита, аденовирус, вирус болезни Ньюкасла, вирус осповакцины и/или вирус Мараба.

Нуклеиновые кислоты, векторы, хозяева и линии клеток

[00572] Согласно второму аспекту предложена одна или более нуклеиновых кислот, кодирующих любые из биспецифических антигенсвязывающих конструкций, предложенных согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации указанные одна или более нуклеиновых кислот содержит один или более векторов. Согласно некоторым вариантам реализации предложен хозяин, трансформированный одним или более векторами. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ получения одной или более биспецифической антигенсвязывающей конструкции, включающий этапы экспрессии любой одной или более нуклеиновых кислот по настоящему изобретению в прокариотической или эукариотической клетке-хозяине и выделения указанной одной или более биспецифических антигенсвязывающих конструкций из клетки или клеточного культурального супернатанта.

[00573] Для рекомбинантного получения антитела или биспецифической антигенсвязывающей конструкции одна или более кодирующих их нуклеиновых кислот может быть выделена и встроена в один или более реплицируемых векторов для дальнейшего клонирования (т.е. амплификации ДНК) или экспрессии. Согласно некоторым аспектам указанные одна или более нуклеиновых кислот могут быть получены путем гомологичной рекомбинации, например, согласно описанию в патенте США № 5204244, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00574] В данной области техники известно множество разных векторов. Компоненты вектора обычно включают, не ограничиваясь перечисленными, что-либо одно или более из следующего: сигнальная последовательность, точка начала репликации, один или более маркерных генов, энхансерный элемент, промотор и последовательность терминации транскрипции, например, согласно описанию в патенте США №5534615, который полностью включен в настоящий документ.

[00575] Подходящие клетки-хозяева включают любые прокариотические (например, бактериальные), низшие эукариотические (например, дрожжевые) или высшие эукариотические клетки (например, клетки млекопитающих). Подходящие прокариоты включают зубактерии, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, энтеробактерии, такие как *Escherichia (E. coli)*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella (S. typhimurium)*, *Serratia (S. marcescans)*, *Shigella*, *Bacilli (B. subtilis* и *B. licheniformis)*, *Pseudomonas (P. aeruginosa)* и *Streptomyces*. Один из подходящих хозяев для клонирования из *E. coli* представлен *E. coli* 294, хотя подходят для

применения и другие штаммы, такие как *E. coli* В, *E. coli* X1776 и *E. coli* W3110.

[00576] Наряду с прокариотами, эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи, также подходят для применения в качестве хозяев для клонирования или экспрессии с кодирующими антитела векторов. *Saccharomyces cerevisiae*, или обычные пекарские дрожжи, является часто используемым в качестве хозяина низшим эукариотическим микроорганизмом. Однако доступными и подходящими являются и некоторые другие роды, виды и штаммы, такие как *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces* (*K. lactis*, *K. fragilis*, *K. bulgaricus*, *K. wickeramii*, *K. waltii*, *K. drosophilum*, *K. thermotolerans* и *K. marxianus*), *Yarrowia*, *Pichia pastoris*, *Candida* (*C. albicans*), *Trichoderma reesei*, *Neurospora crassa*, *Schwanniomyces* (*S. occidentalis*), а также мицелиальные грибы, такие как, например, *Penicillium*, *Tolypocladium* и *Aspergillus* (*A. nidulans* и *A. niger*).

[00577] Подходящие клетки-хозяева млекопитающих включают клетки COS-7, клетки HEK293; клетки почки новорожденного хомяка (ВНК); клетки яичника китайского хомячка (СНО); клетки Сертоли мыши; клетки почки африканской зеленой обезьяны (VERO-76) и т.п.

[00578] Клетки-хозяева, используемые для получения биспецифической антигенсвязывающей конструкции или антитела по настоящему изобретению, могут быть культивированы в различных средах. Коммерчески доступные среды, такие как, например, среда Хэма F10, минимальная питательная среда (MEM), RPMI-1640 и модифицированная по Дульбекко среда Игла (DMEM), подходят для культивирования клеток-хозяев. Кроме того, могут применяться любые из сред, описанных в источниках: Ham et al., *Meth. Enz.*, 1979, 58:44; Barnes et al., *Anal. Biochem.*, 1980, 102:255; и патенты США №№ 4767704, 4657866, 4927762, 4560655 и 5122469, или WO 90/03430 и WO 87/00195; все вышеперечисленные источники полностью включены посредством ссылки в настоящий документ.

[00579] Любые из указанных сред могут быть по необходимости дополнены гормонами и/или другими факторами роста (такими как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), солями (такими как хлорид натрия, кальция, магния, и фосфат), буферы (такие как HEPES), нуклеотидами (такими как аденозин и тимидин), антибиотиками, следовыми элементами (определенными как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне), и глюкозу или эквивалентный источник энергии. Любые другие необходимые добавки могут также быть включены в подходящих концентрациях, которые известны специалистам в данной области техники.

[00580] Условия культивирования, такие как температура, рН и т.п., представлены ранее использовавшимися для клетки-хозяина, выбранной для экспрессии, и очевидны для специалиста в данной области техники.

[00581] При применении рекомбинантных методик биспецифическая антигенсвязывающая конструкция или антитело могут быть продуцированы внутриклеточно, в периплазматическом

пространстве или секретированы непосредственно в среду. Если указанные антитело или биспецифическая антигенсвязывающая конструкция продуцируются внутриклеточно, в качестве первого этапа частицы частицы дебриса, либо клетки-хозяева, либо лизированные фрагменты, удаляют, например, путем центрифугирования или ультрафильтрации. Например, в источнике: Carter et al. (*BioTechnology*, 1992, 10:163–167, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки), описана процедура выделения антител, которые секретируются в периплазматическое пространство *E. coli*. Вкратце, клеточную пасту размораживают в присутствии натрия ацетата (рН 3,5), ЭДТК и фенолметилсульфонилфторида (PMSF) в течение приблизительно 30 минут. Клеточный дебрис может быть удален путем центрифугирования.

[00582] Согласно некоторым вариантам реализации указанную биспецифическую антигенсвязывающую конструкцию или антитело получают в бесклеточной системе. Согласно некоторым вариантам реализации указанная бесклеточная система представляет собой *in vitro* систему транскрипции и трансляции согласно описанию в источнике: Yin et al., *mAbs*, 2012, 4:217–225, включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации в указанной бесклеточной системе используется бесклеточный экстракт из эукариотической клетки или из прокариотической клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанная прокариотическая клетка представляет собой *E. coli*. Бесклеточная экспрессия антитела или биспецифической антигенсвязывающей конструкции может быть полезна, например, если указанное антитело или биспецифическая антигенсвязывающая конструкция накапливается в клетке в виде нерастворимого агрегата, или в тех случаях, когда выход в результате периплазматической экспрессии незначителен.

[00583] Если биспецифическая антигенсвязывающая конструкция или антитело секретировается в среду, супернатанты от таких экспрессионных систем обычно сначала концентрируют с применением коммерчески доступного фильтра для концентрации белка, например, установки для ультрафильтрации Amicon® или Millipore® Pelicon®. Ингибитор протеазы, такой как PMSF, может быть включен в любые из вышеописанных этапов для ингибирования протеолиза, а антибиотики могут быть включены для предотвращения роста посторонних загрязнителей.

[00584] Композиция с биспецифической антигенсвязывающей конструкцией или антителом, полученная из клеток, может быть очищена с применением, например, хроматографии с гидроксипатитом, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии, причем аффинная хроматография является особенно подходящей методикой очищения. Белок А может подходить или не подходить в качестве аффинного лиганда в зависимости от вида и изотипа любого Fc-домена иммуноглобулина, который присутствует в антителе. Белок А может применяться для очищения антител на основе тяжелых цепей человека 71, у2 или у4 (Lindmark et al., *J. Immunol. Meth.*, 1983, 62:1–

13). Белок G подходит для всех изоформ мыши и для $\alpha 3$ человека (Guss et al., *EMBO J.*, 1986, 5:1567–1575).

[00585] Матрица, к которой присоединен аффинный лиганд, часто представляет собой агарозу, однако доступны и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемым размером пор или поли(стирендивинил)бензен, обеспечивают более высокие скорости потока и меньшую продолжительность обработки, чем те, которых можно достигнуть на агарозе. Если биспецифическая антигенсвязывающая конструкция или антитело содержит СНЗ-домен, для очищения подходит смола BakerBond ABX[®].

[00586] Другие методики очищения белков, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, обращенно-фазовая ВЭЖХ, хроматография на диоксиде кремния, хроматография на гепарин-сефарозе (Sepharose[®]), хроматофокусирование, ДСН-ПААГ и осаждение сульфатом аммония, также доступны и могут применяться специалистом в данной области техники.

[00587] После какого-либо этапа (этапов) предварительного очищения смесь, содержащая антитело или биспецифическую антигенсвязывающую конструкцию, представляющие интерес, и загрязняющие примеси может быть подвергнута хроматографии гидрофобного взаимодействия при низких значениях рН с применением элюирующего буфера при рН от приблизительно 2,5 до приблизительно 4,5, обычно осуществляемой при низких концентрациях солей (например, от приблизительно 0 до приблизительно 0,25 М соли).

Получение биспецифических антигенсвязывающих конструкций против HLA-G

[00588] Способы получения биспецифические антигенсвязывающие конструкции или биспецифические антител известны в данной области техники (см., например, Suresh et al., *Methods in Enzymology* 121:210, 1986, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки). Традиционно, рекомбинантное получение биспецифических антигенсвязывающих конструкций или биспецифических антител было основано на совместной экспрессии двух пар тяжелая цепь – легкая цепь IgG, при этом две тяжелых цепи имели разную специфичность (см. источник: Millstein and Cuello, *Nature* 305: 537–539, 1983, который полностью включен посредством ссылки в настоящий документ).

[00589] Например, согласно одному способу, биспецифические антигенсвязывающие конструкции или биспецифические антитела могут состоять из гибридной тяжелой цепи IgG с первой специфичностью связывания в одном «плече» и гибридной пары тяжелая цепь – легкая цепь IgG (обеспечивающей вторую специфичность связывания) в другом «плече». Указанная асимметричная структура, с легкой цепью IgG только в одной половине биспецифической молекулы, облегчает отделение требуемого биспецифического соединения от нежелательных комбинаций цепей IgG. Указанный способ описан в РСТ-публикации № WO 94/04690, которая полностью включена

посредством ссылки в настоящий документ.

[00590] Согласно другому способу, например, биспецифические антигенсвязывающие конструкции или биспецифические антитела состоят из модификации аминокислот путем замены аминокислоты малого размера на аминокислоту большего размера в СНЗ-домене в одном «плече» для получения выпуклой части на интерфейсе IgG Fc («выступ»), и замены большого остатка на остаток меньшего размера в СНЗ-домене в другом «плече» для получения углубления на соответствующем интерфейсе IgG Fc («впадина»). «Выступ» может быть размещен во «впадине», чтобы способствовать образованию гетеромультимера и препятствовать образованию гомомультимера. Указанный способ «выступы-во-впадины» описан в источниках: Ridgway et al Protein Engineering 9: 617-621, 1996, и патент США № US 8679785 B2, которые полностью включены посредством ссылки в настоящий документ.

[00591] Согласно другому способу, биспецифические антигенсвязывающие конструкции или биспецифические антитела состоят из модификации аминокислот в первой шарнирной области в одном «плече», и указанная измененная/замененная аминокислота в первой шарнирной области имеет противоположный заряд относительно соответствующей аминокислоты во второй шарнирной области в другом «плече». Образование биспецифических антигенсвязывающих конструкций или биспецифического антитела усиливают путем изменения или конструирования интерфейса между первой и второй Fc-областями IgG (например, шарнирной областью и/или областью СНЗ). Согласно указанному способу биспецифические антигенсвязывающие конструкции или биспецифические антитела могут состоять из области СНЗ, при этом указанная область СНЗ содержит первый полипептид СНЗ и второй полипептид СНЗ, которые взаимодействуют с образованием интерфейса СНЗ, отличающегося тем, что одна или более аминокислот в составе интерфейса СНЗ дестабилизируют образование гомодимера и не являются электростатически неблагоприятными для образования гомодимера. Указанный способ описан в источниках: международной заявке на патент №PCT/US2011/036419 (WO2011/143545), и Strop et al. JMB 420: 204–219, 2012, которые полностью включены посредством ссылки в настоящий документ.

[00592] Согласно некоторым вариантам реализации указанная биспецифическая антигенсвязывающая конструкция содержит одно или более диател или состоит из одного или более диател. Диатела представляют собой бивалентные биспецифические антигенсвязывающие конструкции или биспецифические антитела, в которых переменный домен тяжелой цепи (VH) и переменный домен легкой цепи (VL) экспрессируются на одной полипептидной цепи, однако с использованием линкера, слишком короткого для того, чтобы позволять спаривание двух доменов на одной и той же цепи, таким образом заставляя домены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и получая два сайта связывания антигенов (См., например, источники: Holliger, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448, 1993; Poljak, R. J., et al., Structure 2:1121-1123, 1994, которые

полностью включены посредством ссылки в настоящий документ). Короткий соединительный пептид связывает карбоксильный конец одной вариабельной области (например, против HLA-G) и аминоконец другой вариабельной области (например, против CD3) с образованием последовательности VL-VH. Указанная последовательность VL-VH может быть далее соединена с Fc-областью IgG. Согласно некоторым вариантам реализации указанная IgG Fc может быть представлена изотипами IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, либо человека, либо мыши, либо человека /мыши.

[00593] Согласно некоторым вариантам реализации биспецифическое диатело–Fc-антитело содержит или состоит из диатела, слитого с Fc-доменом IgG, при этом первый антителный вариабельный домен диатела способен специфически связываться с целевым антигеном (например, HLA-G), а второй антителный вариабельный домен диатела способен стимулировать активность иммунной эффекторной клетки человека за счет специфического связывания с эффекторным антигеном, расположенным на иммунной эффекторной клетке человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эффекторный антиген представляет собой CD3. Согласно некоторым вариантам реализации указанная иммунная эффекторная клетка человека представляет собой CD8⁺ T-клетку.

[00594] Согласно некоторым вариантам реализации биспецифические антигенсвязывающие фрагменты содержат одно или более из scFv, минител или однодоменных VHH-антител или состоят из них. В случае scFv одноцепочечные фрагменты вариабельной области получают путем соединения вариабельных областей легких и/или тяжелых цепей с применением короткого соединительного пептида (см. источник: Bird et al., Science 242:423–426, 1988, который включен в настоящий документ полностью посредством ссылки). Примером соединительного пептида является (GGGS)₄, который связывает карбоксильный конец одной вариабельной области и аминоконец другой вариабельной области. Были разработаны и использовались линкеры с другими последовательностями (см., Bird et al., Science 242:423–426, 1988). Например, два scFv, нацеленных на два разных антигена, могут быть соединены другим линкером с образованием биспецифического scFv.

[00595] Согласно некоторым вариантам реализации указанный биспецифическая антигенсвязывающая конструкция содержит минитело или состоит из минитела. Минитело представляет собой антитело, отличающееся меньшей молекулярной массой, чем традиционное антитело большого размера, однако сохраняющее способность к связыванию. Благодаря меньшему размеру минитело отличается более быстрым выведением из системы субъекта и может также отличаться улучшенным проникновением при нацеливании на опухолевую ткань.

[00596] Минитело может состоять из пары scFv-фрагментов, которые соединены посредством CH3-доменов, и Fv-фрагментов с отличающейся специфичностью, которые спарены с scFv-фрагментами путем процесса гетеродимеризации. Чтобы способствовать эффективности

гетеродимеризации, мутации одного остатка могут быть введены в каждый СНЗ-домен для реализации способа «выступы и впадины». Более того, дополнительные остатки цистеина также могут быть введены в СНЗ-домены для стабилизации структуры биспецифического минитела.

[00597] Минитела могут также включать VL- и VH-домены природного антитела, слитые с шарнирной областью и СНЗ-доменом молекулы иммуноглобулина. См., например, патент США № 5837821, который полностью включен посредством ссылки в настоящий документ.

[00598] Согласно некоторым вариантам реализации указанная биспецифическая антигенсвязывающая конструкция содержит или состоит из одного или более однодоменных VHH-антител. Однодоменное VHH-антитело конструируют из VH-домена, который обнаружен у верблюдовых (см. источник: Muyldermans and Lauwereys, Journal of Molecular Recognition, 1999, который включен в настоящий документ посредством ссылки) и может быть слит с Fc-доменом IgG с образованием биспецифической антигенсвязывающей конструкции VHH-антитела. Примеры гетерологичных последовательностей включают, не ограничиваясь перечисленными, «метку», такую как метка Avi-tag или метка 8His. Метки хорошо известны в данной области техники.

Способы лечения

[00599] Согласно третьему аспекту предложен способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение любые из биспецифических антигенсвязывающих конструкций или фармацевтических композиций по настоящему изобретению указанному субъекту в терапевтически эффективном количестве.

[00600] Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой солидный рак. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой гематологический рак. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из гематопозитического рака, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкоза, рака ободочной и прямой кишки (CRC), рака молочной железы, рака желудка, рака пищевода, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака щитовидной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака молочной железы с тройным негативным фенотипом, рака шейки матки, рака яичников, рака матки, рака влагалища, рака вульвы, рака легкого, рака головы и шеи, меланомы, почечноклеточного рака, кожной плоскоклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, метастазирования в головной мозг, метастазирования в легкое, метастазирования в печень и/или метастазирования в кости, или нерезектабельной или метастатической солидной опухоли с недостаточностью репарации ошибочного спаривания ДНК или высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой рак, которая экспрессирует HLA-G.

[00601] Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ дополнительно включает что-либо одно или более из следующего:

- a) проведение химиотерапии у указанного субъекта;
- b) проведение лучевой терапии у указанного субъекта; и/или
- c) введение одного или более дополнительных терапевтических агентов указанному субъекту.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более иммуномодулирующих агентов.

Дозировка

[00602] Согласно некоторым вариантам реализации предложены парентеральные лекарственные формы биспецифических антигенсвязывающих конструкций. Парентеральные лекарственные формы могут быть введены субъектам различными путями, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, подкожным, внутривенным (включая болюсную инъекцию), внутримышечным и внутриартериальным. Поскольку их введение, как правило, обходит естественную защиту субъектов от загрязнителей, парентеральные лекарственные формы, как правило, стерильны или допускают стерилизацию перед введением субъекту. Примеры парентеральных лекарственных форм включают, не ограничиваясь перечисленными, готовые растворы для инъекций, сухие продукты, готовые для растворения или суспендирования в фармацевтически приемлемой основе для инъекций, готовые суспензии для инъекций и эмульсии.

[00603] Подходящие основы, которые могут применяться для получения парентеральных лекарственных форм, хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, воду для инъекций; водные основы, такие как, например, не ограничиваясь перечисленными, хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, декстроза для инъекций, декстроза с хлоридом натрия для инъекций, раствор Рингера с лактатом для инъекций; смешивающиеся с водой основы, такие как, например, не ограничиваясь перечисленными, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные основы, такие как, например, не ограничиваясь перечисленными, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[00604] Вспомогательные вещества, которые повышают растворимость одной или более из биспецифических антигенсвязывающих конструкций согласно описанию в настоящем документе, могут также быть включены в парентеральные лекарственные формы.

[00605] В терапии человека врач определяет дозировку, которую он считает наиболее подходящей, в соответствии с профилактическим или лечебным лечением и в соответствии с возрастом,

массой тела, состоянием и другими факторами, специфическими для субъекта, подлежащего лечению.

[00606] Количество биспецифической антигенсвязывающей конструкции или композиции, которое эффективно для предотвращения или лечения расстройства или одного или более его симптомов, варьирует в зависимости от природы и тяжести заболевания или состояния, а также пути введения антитела. Частота введения и дозировка также варьируют в соответствии с факторами, специфическими для каждого субъекта, в зависимости от конкретной проводимой терапии (*например*, терапевтическими или профилактическими агентами), тяжести расстройства, заболевания или состояния, пути введения, а также возраста, массы тела, отклика и прошлого анамнеза субъекта. Эффективные дозы могут быть экстраполированы на основании кривых зависимости ответа от дозы, полученных в системах тестирования *in vitro* или в моделях на животных.

[00607] Биспецифические антигенсвязывающие конструкции или фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться в соответствии с любой подходящей схемой. Биспецифические антигенсвязывающие конструкции или фармацевтические композиции могут вводиться многократно, и в одной и той же или в разных дозировках. Биспецифические антигенсвязывающие конструкции или фармацевтические композиции могут вводиться в любом порядке и в любой дозе с учетом любых других агентов. Некоторые варианты реализации включают введение или состоят из введения субъекту биспецифических антигенсвязывающих конструкций или фармацевтических композиций одновременно или последовательно с любыми другими агентами, предложенными согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации биспецифические антигенсвязывающие конструкции или фармацевтические композиции вводят до других агентов. Согласно некоторым вариантам реализации биспецифические антигенсвязывающие конструкции или фармацевтические композиции вводят после других агентов. Согласно некоторым вариантам реализации биспецифические антигенсвязывающие конструкции или фармацевтические композиции вводят многократно, и в одной и той же или разных дозировках, или в комбинации перечисленного, как и другие агенты.

[00608] Согласно некоторым вариантам реализации примеры доз биспецифической антигенсвязывающей конструкции или композиции включают количества антитела в миллиграммах или микрограммах на килограмм массы субъекта или образца (*например*, от приблизительно 10 микрограммов на килограмм до приблизительно 50 миллиграммов на килограмм, от приблизительно 100 микрограммов на килограмм до приблизительно 25 миллиграммов на килограмм, или от приблизительно 100 мкг на килограмм до приблизительно 10 миллиграммов на килограмм). Согласно определенному варианту реализации дозировка биспецифической антигенсвязывающей конструкции по настоящему изобретению, основанная на массе, которую вводят для предотвращения, лечения, введения или облегчения расстройства, или одного или более его симптомов у субъекта, составляет 0,1

мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 10 мг/кг, или 15 мг/кг массы тела субъекта, или более. Согласно другому варианту реализации дозировка биспецифической антигенсвязывающей конструкции или композиции по настоящему изобретению которую вводят для предотвращения, лечения, ведения или облегчения расстройства, или одного или более его симптомов у субъекта, составляет от 0,1 мг до 200 мг, от 0,1 мг до 100 мг, от 0,1 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 25 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 15 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 7,5 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 до 2,5 мг, от 0,25 мг до 20 мг, от 0,25 до 15 мг, от 0,25 до 12 мг, от 0,25 до 10 мг, от 0,25 мг до 7,5 мг, от 0,25 мг до 5 мг, от 0,25 мг до 2,5 мг, от 0,5 мг до 20 мг, от 0,5 до 15 мг, от 0,5 до 12 мг, от 0,5 до 10 мг, от 0,5 мг до 7,5 мг, от 0,5 мг до 5 мг, от 0,5 мг до 2,5 мг, от 1 мг до 20 мг, от 1 мг до 15 мг, от 1 мг до 12 мг, от 1 мг до 10 мг, от 1 мг до 7,5 мг, от 1 мг до 5 мг или от 1 мг до 2,5 мг.

[00609] Указанная доза может вводиться в соответствии с подходящей схемой, например, один раз, два раза, три раза или четыре раза еженедельно. В некоторых случаях может быть необходимо использовать дозировку биспецифической антигенсвязывающей конструкции вне диапазона, приведенного в настоящем документе, что очевидно для специалистов в данной области техники. Кроме того, отметим, что клинический специалист или лечащий врач знает, как и когда нужно прервать, скорректировать или прекратить терапию в зависимости от отклика субъекта.

[00610] Согласно некоторым вариантам реализации лечение или предотвращение может быть начато с одной или более нагрузочных доз биспецифической антигенсвязывающей конструкции или композиции по настоящему изобретению, после чего следуют одна или более поддерживающих доз.

[00611] Согласно некоторым вариантам реализации доза биспецифической антигенсвязывающей конструкции или композиции по настоящему изобретению может быть введена для достижения равновесной концентрации биспецифической антигенсвязывающей конструкции в крови или сыворотке субъекта. Равновесная концентрация может быть определена путем измерения в соответствии с техниками, доступными специалистам, или может быть основана на физических характеристиках субъекта, таких как рост, масса тела и возраст.

[00612] Согласно некоторым вариантам реализации введение одной и той же биспецифической антигенсвязывающей конструкции или композиции может быть повторено, и введения могут быть разделены по меньшей мере 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами. Согласно другим вариантам реализации введение одного и того же профилактического или терапевтического агента может быть повторено, и введение может быть разделено по меньшей мере 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами.

[00613] Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически эффективное количество включает определение или состоит из определения количества, используемого для достижения ответа

в соответствии с клинической конечной точкой. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клиническая конечная точка включает частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и/или критерии оценки ответа солидных опухолей («RECIST»).

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Выбор антител к HLA-G

[00614] Антитела к HLA-G выбирали из синтетической библиотеки антител человека, представленной на поверхности дрожжевых клеток в формате IgG, как в целом описано, например, в источниках: WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663–670 (каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки), и, более конкретно, как описано ниже. Последовательности и характеристики антител, выделенных из рекомбинантной библиотеки, приведены в таблице S.

[00615] Восемь необученных синтетических дрожжевых библиотек человека, разнообразие каждой из которых составляло $\sim 10E+09$, размножали согласно описанию в источниках: WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663–670; каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки. Для первых двух раундов выбора применяли методику сортировки на магнитных гранулах с использованием системы Miltenyi MACS®, согласно описанию в источнике: Siegel et al., J. Immunol. Meth., 2004, 286:141–153. Следующие раунды выбора выполняли с использованием сортировки на основе проточной цитометрии. Во всех раундах выбора антиген был представлен биотинилированным HLA-G человека, в каждом последующем раунде выбора использовали снижающиеся концентрации антигена. Наряду с выбором по антигену некоторые раунды выбора использовали для снижения количества неспецифических связывающих компонентов, используя растворимые мембранные белки из клеток CHO (см. WO2014179363 и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663–670, каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки). Наряду с белками клеток CHO проводили деселекцию по рекомбинантным белкам HLA-A/B/C для сохранения специфического связывания с HLA-G. После проведения последнего раунда выбора высевали дрожжи и собирали индивидуальные колонии для определения характеристик и назначения клонов для аффинного созревания.

[00616] Синтезировали представляющие интерес переменные домены антител, выполняя оптимизацию кодонов, чтобы максимизировать транзientную экспрессию в клетках-хозяевах. Указанные переменные области клонировали в экспрессионные векторы, содержащие константные домены иммуноглобулина человека, и подтверждали их последовательности. Парными векторами с тяжелыми и легкими цепями антитела трансфицировали клетки Expi293 с использованием системы Expiectamine (Invitrogen). Транзientные культуры собирали на 4 день и определяли титр IgG в

осветленном клеточном культуральном супернатанте с применением биослойной интерферометрии (BLI), используя Octet (ForteBio) наряду со стандартами. Затем антитела очищали на колонке с белком А и элюировали с применением глицина с низкими значениями рН. После этого в очищенных образцах антитела проводили замену буфера или диализировали в совместимые с последующим анализом буферы.

[00617] Чистоту антитела оценивали, проводя образцы через ДСН-ПААГ и аналитическую колонку для эксклюзионной хроматографии.

[00618] Перестановка легких цепей: плазмиды с тяжелыми цепями экстрагировали из необученных продуктов (описанных в настоящем документе) и трансформировали ими предварительно полученную необученную библиотеку легких цепей с разнообразием $10E+06$. Выбор осуществляли согласно описанию выше, проводя один раунд MACS-сортировки и три раунда FACS-сортировки с использованием снижающихся количеств биотинилированного антигена HLA-G в соответствующих раундах.

Пример 2: Аффинное созревание антител к HLA-G

[00619] Оптимизацию необученных клонов проводили с применением четырех стратегий созревания; диверсификация CDR-H1 и CDR-H2; диверсификация CDR-H3; диверсификация CDR-L1, L2 и L3; перестановка диверсифицированных тяжелых и легких цепей.

[00620] Выбор CDR-H1 и CDR-H2: CDR-H3 из клонов, выбранных из партии диверсифицированных легких цепей, диверсифицированные легкие цепи и необученные идентифицированные продукты были независимым образом рекомбинированы в предварительно полученных библиотеках с вариантами CDR-H1 и CDR-H2 с разнообразием $>10E+8$. Выбор проводили с использованием антигена HLA-G. Использовали аффинное давление путем применения снижающихся концентраций антигена, и поддерживали специфичность в отношении HLA-G путем деселекции по антигенам HLA-A/B/C.

[00621] Выбор CDR-H3: После определения характеристик вариантов CDR-H1 и CDR-H2 клоны, связывающиеся с антигенами HLA, не являющимися HLA-G, удаляли. Химически уязвимые сайты также удаляли из переменных областей, в соответствующих случаях. Оставшиеся клоны, полученные с помощью процедуры выбора CDR-H1 и CDR-H2, подвергали дополнительным раундам аффинного созревания посредством мутагенеза димеров CDR-H3 методом «прогулки». Выбор проводили с применением HLA-G в качестве антигена, в целом согласно описанию выше, за исключением использования FACS-сортировки для всех раундов выбора.

[00622] Выбор CDR-L1, L2, L3: Клоны, полученные с помощью процедуры выбора CDR-H1 и

CDR-H2, подвергали дополнительным раундам аффинного созревания посредством мутагенеза легкой цепи. Разнообразные CDR-L1 и CDR-L2 происходили из предварительно полученной библиотеки, тогда как как разнообразные CDR-L3 были получены путем мутагенеза мономеров методом «прогулки». Выбор проводили с применением HLA-G в качестве антигена, начиная с одного раунда MACS и с последующими тремя раундами FACS в способе для CDR-L1, L2, L3, описанном в настоящем документе.

[00623] Перестановка диверсифицированных тяжелых цепей и легких цепей: Продукты диверсификации CDR-H3 и диверсификации CDR-L1, L2, L3, описанные выше, рекомбинировали и проводили выбор с применением HLA-G в качестве антигена в целом согласно описанию выше, за исключением использования FACS-сортирования для всех раундов выбора.

Пример 3: Получение биспецифического антитела к HLA-G × CD3

[00624] Биспецифическое антитело к HLA-G × CD3 получали с применением двух одноцепочечных конструкций VL-VH-Fc. VL-домен против CD3 человека (SEQ ID NO: 422) соединяли на C-конце линкером из 7 аминокислот, GGGSGGG, с N-концом VH-домена против HLA-G человека (SEQ ID NO: 192). Указанную последовательность VL-VH соединяли с «молчащей» (неактивной) в отношении эффекторов Fc-областью человека, содержащей мутации «EEE» в шарнирной области и CH3-домене. Итоговую конструкцию котрансфицировали одноцепочечным VL к HLA-G (SEQ ID NO: 220) – VH к CD3 (SEQ ID NO: 413) – Fc с мутациями «RRR» в клетках Expi-293 с получением слитых молекул биспецифического антитела – Fc. Указанное биспецифическое антитело затем очищали с использованием белка А, эксклюзионной и ионообменной хроматографии. Указанный способ получения биспецифического антитела описан в международной заявке на патент №PCT/US2011/036419 (WO2011/143545) и в источнике: Strop et al. JMB 420: 204–219, 2012, которые включены полностью посредством ссылки в настоящий документ.

Пример 4: Биспецифическое антитело к HLA-G × CD3 связывается с экспрессирующими HLA-G линиями раковых клеток и с CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками человека

[00625] Для оценки связывания с опухолевыми HLA-G⁺ клетками, клетки аденокарциномы легкого A549, сконструированные для экспрессии HLA-G, или клетки хориокарциномы JEG-3, которые эндогенно экспрессируют HLA-G, инкубировали с титрованным биспецифическим антителом к HLA-G × CD3 и исходным моноклональным антителом к HLA-G в течение 30 минут при 4°C в окрашивающем буфере (забуференный фосфатом солевой раствор (ФСБ), 2% фетальной бычьей сыворотки (ФБС), 6% сыворотки мыши, 1:10 блокатора Fc человека (Becton Dickinson) и 2 мМ ЭДТК). После инкубации клетки промывали в промывочном буфере (ФСБ, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК) с

последующей 30-минутной инкубацией с ФЭ-конъюгированным вторичным антителом к Fc человека (Biolegend). Проводили последнее промывание с последующим захватом образцов, используя проточный цитометр BD Celesta (Becton Dickinson). Данные образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo версии 10 (Tree Star, Inc.).

[00626] Результаты показаны на фиг. 1А и на фиг. 1В. Отрицательные контрольные клетки включали клетки JEG-3 HLA-G KO, полученные путем редактирования генов по методу CRISPR-Cas9, и исходные клетки A549.

[00627] Связывание биспецифического антитела к HLA-G × CD3 с CD3 оценивали на первичных Т-клетках человека. Вкратце, пан-Т-клетки выделяли путем отрицательного отбора с применением набора для выделения пан-Т-клеток методом отрицательного отбора (StemCell Technologies). Аналогично способу, применяемому для оценки связывания опухолевых клеток, Т-клетки инкубировали с титрованным биспецифическим антителом к HLA-G × CD3 с последующим 30-минутным инкубированием с ФЭ-конъюгированным вторичным антителом к Fc человека (Biolegend). Для исходного антитела к CD3 использовали ФЭ-конъюгированное вторичное антитело к Fc мыши (Biolegend). Затем клетки двукратно промывали промывочным буфером, а затем окрашивали конъюгированными с флуоресцентным красителем антителами против CD4, CD8 и CD28 в течение 30 минут при 4°C. Проводили последнее промывание с последующим захватом образцов, используя проточный цитометр BD Celesta (Becton Dickinson). Данные образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo, верс. 10 (Tree Star, Inc.). Гейтирование выполняли по CD28⁺CD4⁺ Т-клеткам и CD28⁺CD8⁺ Т-клеткам. Результаты для 2 репрезентативных доноров показаны на фиг. 2.

Пример 5: Биспецифическое антитело к HLA-G × CD3 индуцирует опосредованную Т-клетками клеточную цитотоксичность

[00628] Чтобы продемонстрировать, что биспецифическое антитело к HLA-G × CD3 может индуцировать киллинг раковых HLA-G⁺ клеток Т-клетками человека, клетки A549-HLA-G⁺ или JEG-3 культивировали совместно с мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК) человека. Отрицательные контрольные клетки включали клетки JEG-3 HLA-G KO и исходные клетки A549; ни первые, ни вторые не экспрессируют детектируемые уровни HLA-G. Выделенные МКПК (эффektorные клетки) высевали в полную RPMI (cRPMI) в 96-луночный плоскодонный планшет с плотностью 400 000 клеток/луночку. Затем эффекторные клетки инкубировали с биспецифическим антителом к HLA-G × CD3 в течение 1 часа при 37°C, 5% CO₂. Целевые клетки (исходные клетки A549, клетки A549-HLA-G⁺, клетки JEG-3 или клетки JEG-3 HLA-G KO) окрашивали красителем CellTrace Violet в разведении 1:1000 при 37°C в ФСБ, промывали и высевали в cRPMI с плотностью 10 000

клеток/лунку. Затем смесь эффекторных клеток и биспецифического антитела к HLA-G × CD3 объединяли с целевыми клетками и инкубировали в течение 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Итоговое соотношение МКПК и целевых клеток составляло 40:1.

[00629] После инкубации в течение 48 часов клетки однократно промывали в 4°C ФСБ, после чего ресуспендировали в 50 мкл фермента TrypLE Express Enzyme (1×) с феноловым красным. Клетки инкубировали с TrypLE в течение 7 минут при 37°C, 5% CO₂, после чего реакцию прекращали добавлением 150 мкл cRPMI. После прекращения реакции с ферментом клетки однократно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК), а затем окрашивали фиксируемым красителем для оценки жизнеспособности Fixable Viability Dye eFluor™ 780 (Invitrogen) в разведении 1:2000 в течение 30 минут при 4°C. Клетки повторно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C перед ресуспендированием в промывочном буфере, и анализировали для установления процента погибших целевых клеток с помощью проточно-цитометрического анализа на BD LSRFortessa. Процент погибших целевых клеток устанавливали путем гейтирования по CTV-положительным клеткам с последующим делением положительной по окрашиванию фиксируемым красителем для оценки жизнеспособности части указанных клеток на общее количество CTV.

[00630] На фиг. 3А и на фиг. 3В продемонстрировано, что титрованное биспецифическое антитело к HLA-G × CD3 индуцирует опосредованную Т-клетками цитотоксичность клеток A549-HLA-G⁺ и клеток JEG-3, соответственно.

Таблица S. Последовательности.

| SEQ ID NO: | Область | Схема/Клон | Последовательность |
|------------|---------|------------|--------------------|
| 1 | CDR-H1 | Chothia | GGSISSSDY |
| 2 | CDR-H1 | Chothia | GGSISSSST |
| 3 | CDR-H1 | Chothia | GGSISSSDT |
| 4 | CDR-H1 | Chothia | GGSISSADN |
| 5 | CDR-H1 | Chothia | GGSVSSSST |
| 6 | CDR-H1 | Chothia | GYSISSGY |
| 7 | CDR-H1 | Chothia | GYSILSGY |

| | | | |
|----|--------|---------|----------|
| 8 | CDR-H1 | Chothia | GYSISSGH |
| 9 | CDR-H1 | Chothia | GYSISSGF |
| 10 | CDR-H1 | Chothia | GFTFDNY |
| 11 | CDR-H1 | Chothia | GFTFSDY |
| 12 | CDR-H1 | Chothia | GFTFSSS |
| 13 | CDR-H1 | Chothia | GGSISSSN |
| 14 | CDR-H1 | Chothia | GGSISSSY |
| 15 | | | |
| 16 | | | |
| 17 | | | |
| 18 | CDR-H1 | Kabat | SSDYYWG |
| 19 | CDR-H1 | Kabat | SSSTYWA |
| 20 | CDR-H1 | Kabat | SSSTYWG |
| 21 | CDR-H1 | Kabat | SSDTYWG |
| 22 | CDR-H1 | Kabat | SADNYWG |
| 23 | CDR-H1 | Kabat | SSSTYWS |
| 24 | CDR-H1 | Kabat | SGYYWG |
| 25 | CDR-H1 | Kabat | SGYYWF |
| 26 | CDR-H1 | Kabat | SGHYWI |
| 27 | CDR-H1 | Kabat | SGFYWT |
| 28 | CDR-H1 | Kabat | SGYYWL |
| 29 | CDR-H1 | Kabat | SGHYWT |

| | | | |
|----|--------|---------|--------|
| 30 | CDR-H1 | Kabat | NYAMH |
| 31 | CDR-H1 | Kabat | DYYMS |
| 32 | CDR-H1 | Kabat | SSAMA |
| 33 | CDR-H1 | Kabat | SSNWWS |
| 34 | CDR-H1 | Kabat | SSSYWG |
| 35 | | | |
| 36 | | | |
| 37 | | | |
| 38 | CDR-H2 | Chothia | YYSGS |
| 39 | CDR-H2 | Chothia | SSSGS |
| 40 | CDR-H2 | Chothia | HHSGA |
| 41 | CDR-H2 | Chothia | HYSGS |
| 42 | CDR-H2 | Chothia | AYSGS |
| 43 | CDR-H2 | Chothia | SYNAL |
| 44 | CDR-H2 | Chothia | YHSGS |
| 45 | CDR-H2 | Chothia | YHSAS |
| 46 | CDR-H2 | Chothia | SARAGI |
| 47 | CDR-H2 | Chothia | ASSGSV |
| 48 | CDR-H2 | Chothia | SGSGIT |
| 49 | CDR-H2 | Chothia | SYSGS |
| 50 | CDR-H2 | Chothia | SSSGST |
| 51 | | | |

| | | | |
|----|--------|-------|-------------------|
| 52 | | | |
| 53 | | | |
| 54 | CDR-H2 | Kabat | SIYYSGSTYYNPSLKS |
| 55 | CDR-H2 | Kabat | SISSSGSTYYNPSLKS |
| 56 | CDR-H2 | Kabat | SIHHSYGATYYNPSLKS |
| 57 | CDR-H2 | Kabat | SIHYSGSTLYNPSLKS |
| 58 | CDR-H2 | Kabat | SIHYSGSTYYNPSLKS |
| 59 | CDR-H2 | Kabat | GIAYSGSTYYNPSLKS |
| 60 | CDR-H2 | Kabat | SISYNALTYYNPSLKS |
| 61 | CDR-H2 | Kabat | SIYHSGSTYYNPSLKS |
| 62 | CDR-H2 | Kabat | GIYHSASTAYNPSLKS |
| 63 | CDR-H2 | Kabat | GIYHSGSTYYNPSLKS |
| 64 | CDR-H2 | Kabat | AIYHSGSTVYNPSLKS |
| 65 | CDR-H2 | Kabat | GIYHSGSTAYNPSLKS |
| 66 | CDR-H2 | Kabat | AISARAGITYYADSVKG |
| 67 | CDR-H2 | Kabat | YIASSGSVIYYADSVKG |
| 68 | CDR-H2 | Kabat | TISGSGITTWYADSVKG |
| 69 | CDR-H2 | Kabat | EIYHSGSTNYPNPSLKS |
| 70 | CDR-H2 | Kabat | SISYSGSTYYNPSLKS |
| 71 | CDR-H2 | Kabat | YISSSGSTIYYADSVKG |
| 72 | | | |
| 73 | | | |

| | | | |
|----|--------|--|-----------------|
| 74 | | | |
| 75 | | | |
| 76 | CDR-H3 | | GVRRAVPFDY |
| 77 | CDR-H3 | | GIARAVPFDY |
| 78 | CDR-H3 | | GPKRAVPFDY |
| 79 | CDR-H3 | | GVRRAVPFVD |
| 80 | CDR-H3 | | GVRRAVPFQR |
| 81 | CDR-H3 | | GTRRAVPFDY |
| 82 | CDR-H3 | | GVRRAVPFAD |
| 83 | CDR-H3 | | GIRRAVPFDY |
| 84 | CDR-H3 | | GQFRAVPFDY |
| 85 | CDR-H3 | | GGHTYSRGPM DV |
| 86 | CDR-H3 | | GGHTYSRGPF DV |
| 87 | CDR-H3 | | GGTPIYSRGPL DV |
| 88 | CDR-H3 | | GGGQTYSRGPL DV |
| 89 | CDR-H3 | | GGGATYSRGPL DV |
| 90 | CDR-H3 | | GGHTYSRGPL DV |
| 91 | CDR-H3 | | GGTVKYSRGPL DV |
| 92 | CDR-H3 | | GGQVTYSRGPL DV |
| 93 | CDR-H3 | | GGEVTYSRGPL DV |
| 94 | CDR-H3 | | RIGYSYGTAPPF DV |
| 95 | CDR-H3 | | HGTPRAFDI |

| | | | |
|-----|--------|--|----------------|
| 96 | CDR-H3 | | GSRHLNAFNR |
| 97 | CDR-H3 | | GVYHYDPYGMDV |
| 98 | CDR-H3 | | TELGKMHFDY |
| 99 | CDR-H3 | | GSPRYMQD |
| 100 | CDR-H3 | | HSSLGTHNWFDP |
| 101 | CDR-H3 | | EGALSYSWLAAFDI |
| 102 | | | |
| 103 | | | |
| 104 | | | |
| 105 | CDR-L1 | | RASQSVSSSYLA |
| 106 | CDR-L1 | | GASQSVSSDYLA |
| 107 | CDR-L1 | | QASQAVSSNYLA |
| 108 | CDR-L1 | | GASQSVSSAFLA |
| 109 | CDR-L1 | | RASQSVSSTYLA |
| 110 | CDR-L1 | | QASQSVSSSYLA |
| 111 | CDR-L1 | | KASQAVSSSYLA |
| 112 | CDR-L1 | | EASQSVSSSYLA |
| 113 | CDR-L1 | | EASQSVSASYLA |
| 114 | CDR-L1 | | EASQSVSSAYLA |
| 115 | CDR-L1 | | RVSQSVSDAYLA |
| 116 | CDR-L1 | | EVSQSVSASYLA |
| 117 | CDR-L1 | | RASQSVSSAYLA |

| | | | |
|-----|--------|--|-----------------|
| 118 | CDR-L1 | | RASNAVSSSYLA |
| 119 | CDR-L1 | | RASQSINSWLA |
| 120 | CDR-L1 | | AASQGISSDLA |
| 121 | CDR-L1 | | RASQDISTYLN |
| 122 | CDR-L1 | | RSSQSLLSNGYNYLD |
| 123 | CDR-L1 | | RASQSISSYLN |
| 124 | CDR-L1 | | RASQSVSSNLA |
| 125 | | | |
| 126 | | | |
| 127 | | | |
| 128 | CDR-L2 | | GASSRAT |
| 129 | CDR-L2 | | GAYSLAT |
| 130 | CDR-L2 | | GASARAT |
| 131 | CDR-L2 | | GASSREA |
| 132 | CDR-L2 | | GASNRAA |
| 133 | CDR-L2 | | GASSRQD |
| 134 | CDR-L2 | | GASNRAT |
| 135 | CDR-L2 | | DASSRAS |
| 136 | CDR-L2 | | DASTRAT |
| 137 | CDR-L2 | | GASDRAN |
| 138 | CDR-L2 | | GASYRAT |
| 139 | CDR-L2 | | DASSLES |

| | | | |
|-----|--------|--|-----------|
| 140 | CDR-L2 | | SASSTQS |
| 141 | CDR-L2 | | DAFNLET |
| 142 | CDR-L2 | | LGSNRAS |
| 143 | CDR-L2 | | GASRRAT |
| 144 | CDR-L2 | | AASSLQS |
| 145 | CDR-L2 | | GASTRAT |
| 146 | | | |
| 147 | | | |
| 148 | | | |
| 149 | CDR-L3 | | QQAVHSPYT |
| 150 | CDR-L3 | | QWAVHSPYT |
| 151 | CDR-L3 | | QQVVHSPYT |
| 152 | CDR-L3 | | QQTVHSPYT |
| 153 | CDR-L3 | | QQAIHSPYT |
| 154 | CDR-L3 | | QQHSSYPPT |
| 155 | CDR-L3 | | QQHSLYPPT |
| 156 | CDR-L3 | | QQFSSYPPT |
| 157 | CDR-L3 | | QQVSSYPPT |
| 158 | CDR-L3 | | QQHSIYPPT |
| 159 | CDR-L3 | | QQYDSHIT |
| 160 | CDR-L3 | | QQAYLYPIT |
| 161 | CDR-L3 | | QQLPFLPIT |

| | | | |
|-----|--------|--|--|
| 162 | CDR-L3 | | MQALGGPWT |
| 163 | CDR-L3 | | QQYVSDPIT |
| 164 | CDR-L3 | | QQVGSSPIT |
| 165 | CDR-L3 | | QQSHLVPRT |
| 166 | CDR-L3 | | QQANHHPPFT |
| 167 | | | |
| 168 | | | |
| 169 | | | |
| 170 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFD YWGQGLTVTVSS |
| 171 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWAWIRQPPGKGLEWIGSISS GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGIARAVPFDYW GQGLTVTVSS |
| 172 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWGWIRQSPGKGLEWIGSIHH SGATYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGPKRAVPFD YWGQGLTVTVSS |
| 173 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFDV WGQGLTVTVSS |
| 174 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISADNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIH YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFQ RWGQGLTVTVSS |
| 175 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSDYYWGWIRQPPGKGPEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFDY WGQGLTVTVSS |
| 176 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAY |

| | | | |
|-----|----|--|--|
| | | | SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFDY WGQGLTVTVSS |
| 177 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKLEWIGSISY NALTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGTRRAVPFD YWGQGLTVTVSS |
| 178 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFAD WGQGLTVTVSS |
| 179 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SVSSSSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIA YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFD YWGQGLTVTVSS |
| 180 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGTRRAVPFDY WGQGLTVTVSS |
| 181 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGIRRAVPFDY WGQGLTVTVSS |
| 182 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGQFRAVPFDY WGQGLTVTVSS |
| 183 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGP MDVWGQGTTVTVSS |
| 184 | VH | | QLQLQESGPRLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGP FDVWGQGTTVTVSS |
| 185 | VH | | LVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKLEWIGGIYH SASTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGTPIYSRGPL DVWGQGTTVTVSS |
| 186 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGHYWIWIRQPPGKLEWIGGIYHS |

| | | | |
|-----|----|--|---|
| | | | GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKDQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGGQTYSRGPL DVWGQGTDTVTVSS |
| 187 | VH | | QVQLQESGPGLVKPPETLSLTCAVSGY SISSGHYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHS GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGGATYSRGPL DVWGQGTDTVTVSS |
| 188 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTYSRGP LDVWGQGTDTVTVSS |
| 189 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGFYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHS GSTVYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGHTYSRGPL DVWGQGTDTVTVSS |
| 190 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGYYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYH SASTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGTVKYSRGP LDVWGQGTDTVTVSS |
| 191 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGHYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYH SGSTVYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGQVTVSRGP LDVWGQGTDTVTVSS |
| 192 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SGSTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGEVTVSRGP LDVWGQGTDTVTVSS |
| 193 | VH | | EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGF TFDNYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIS ARAGITYYADSVKGRFTISRDNKNTL YMQMNSLRAEDTAVYYCARRIGYSYG TAPPFVWGQGTDTVTVSS |
| 194 | VH | | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIASS GSVIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHGTPRAFDI WGQGTDTVTVSS |
| 195 | VH | | EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSSAMA WVRQAPGKGLEWVSTISG SGITTWYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKGSRHLNAF NRWGQGTDTVTVSS |
| 196 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSGTLTCAVSGG SISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYH |

| | | | |
|-----|----|--|---|
| | | | SGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVYHYDPYG MDVWGQGTTVTVSS |
| 197 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSYYWGWIRQPPGKLEWIGSISY SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARTELGKMHFDY WGQGLVTVSS |
| 198 | VH | | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSDYYWGWIRQPPGKLEWIGSIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGSPRYMQD WGQGLVTVSS |
| 199 | VH | | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKLEWVSYISS GSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHSSLGTHN WFDPWGQGLVTVSS |
| 200 | VH | | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISGGYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCAREGALSYSWLA AFDIWGQGTMTVTVSS |
| 201 | | | |
| 202 | | | |
| 203 | | | |
| 204 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQAVHSPYTFGGGTKVEIK |
| 205 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQS VSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAYS LATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQWAVHSPYTFGGGTKVEIK |
| 206 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQA VSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIK |
| 207 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQS VSSAFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASA RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIK |
| 208 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR EAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQTVHSPYTFGGGTKVEIK |

| | | | |
|-----|----|--|---|
| 209 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQA VSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASN RAAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQAIIHSPYTFGGGTKVEIK |
| 210 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASN RAAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIK |
| 211 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKASQA VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR QDGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIK |
| 212 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQHSSYPPTFGGGTKVEIK |
| 213 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIK |
| 214 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQS VSASYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASS RASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFSSYPPTFGGGTKVEIK |
| 215 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQS VSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAST RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVSSYPPTFGGGTKVEIK |
| 216 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERAALSCRVSQS VSDAYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASS RASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVSSYPPTFGGGTKVEIK |
| 217 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEVSQS VSASYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIK |
| 218 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASD RANGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIK |
| 219 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASNA VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASD RANGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQHSIYPPTFGGGTKVEIK |
| 220 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASNA VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASY RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIK |
| 221 | VL | | DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQS INSWLAWYQQKPGKAPKLLISDASSLE |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF ATYYCQQYDSHITFGGGTKVEIK |
| 222 | VL | | DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCAASQ GISSDLAWYQQKPGKAPKLLIYSASST QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQA YL YPITFGGGTKVEIK |
| 223 | VL | | GVQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQ DISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAFNL ETGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDI ATYYCQQLPFLPITFGGGTKVEIK |
| 224 | VL | | DIVMTQSPSLPVTPEPASICRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVPDFRSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCMQALGGPWTFGGGT KVEIK |
| 225 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYVSDPITFGGGTKVEIK |
| 226 | VL | | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQVGSSPITFGGGTKVEIK |
| 227 | VL | | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQS ISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSHLVPRITFGGGTKVEIK |
| 228 | VL | | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDF AVYYCQQANHHPPFTFGGGTKVEIK |
| 229 | | | |
| 230 | | | |
| 231 | | | |
| 232 | IGG1 AAA HC | 33343 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSDYWGWRQPPGKGLEWIGSIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFD YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 233 | IGG1 AAA HC | 37268 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSTYAWAWIRQPPGKLEWIGSISS GSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGIARAVPFYD GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 234 | IGG1 AAA HC | 37269 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSTYWGWIRQSPGKLEWIGSIHH SGATYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGPKRAVPFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 235 | IGG1 AAA HC | 37271 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSDTYWGWIRQPPGKLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFVD WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 236 | IGG1 AAA HC | 37272 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSADNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIH YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFQ RWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 237 | IGG1 AAA HC | 37277 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKGPWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 238 | IGG1 AAA HC | 38373 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 239 | IGG1 AAA HC | 38375 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSTYWSWIRQPPGKLEWIGSISY NALTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGTRRAVPFD YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 240 | IGG1 AAA HC | 38379 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRRAVPFAD WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 241 | IGG1 AAA HC | 38381 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SVSSSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIA YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRRAVPFD YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS |

| | | | |
|-----|-------------|-------|---|
| | | | VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 242 | IGG1 AAA HC | 38383 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGTRRAVPFDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 243 | IGG1 AAA HC | 38386 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGIRRAVPFDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 244 | IGG1 AAA HC | 37273 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGQFRAVPFDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 245 | IGG1 AAA HC | 33361 | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGY SISGGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGP MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 246 | IGG1 AAA HC | 35624 | QLQLQESGPRLVKPSSETLSLTCAVSGY SISGGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGP FDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 247 | IGG1 AAA HC | 38410 | LVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGY SISGGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SASTAYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGTPIYSRGPL DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 248 | IGG1 AAA HC | 38418 | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGY SISSEHYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHS GSTYYNPSLKSRTISVDTSKDQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGGQTYSRGPL DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 249 | IGG1 AAA HC | 38420 | QVQLQESGPGLVKPPETLSLTCVSGY SISSEHYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHS GSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGGATYSRGPL DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 250 | IGG1 AAA HC | 38421 | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTYSRGP LDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 251 | IGGI AAA HC | 38422 | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGY SISSEFYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHS GSTVYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGHTYSRGPL DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 252 | IGGI AAA HC | 38424 | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGY SISSEYYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYH SASTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGTVKYSRGP LDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 253 | IGGI AAA HC | 38425 | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGY SISSEHYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYH SGSTVYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGQVYTSRGP |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | LDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 254 | IGG1 AAA HC | 38426 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SGSTAYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGEVTYSRGP LDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 255 | IGG1 AAA HC | 37323 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFDNYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIS ARAGITYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARRIGYSYG TAPPFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K |
| 256 | IGG1 AAA HC | 38389 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIASS |

| | | | |
|-----|-------------|-------|--|
| | | | <p>GSVIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHGT PRAFDI WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| 257 | IGGI AAA HC | 38358 | <p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSSAMA WVRQAPGKGLEWVSTISG SGITTWYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKGSRH LNAF NRWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| 258 | IGGI AAA HC | 33303 | <p>QVQLQESG PGLVKPSGTL SLTCAVSGG SISSSNWWSWVRQPPGKLEWIG EIIYH SGSTNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVYHYDPYG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |

| | | | |
|-----|-------------|-------|---|
| 259 | IGG1 AAA HC | 33342 | <p> QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SSSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARTELGKMHFDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSC VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK </p> |
| 260 | IGG1 AAA HC | 33299 | <p> QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SSSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGSPRYMQD WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSC VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK </p> |
| 261 | IGG1 AAA HC | 33351 | <p> QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS GSTIYYADSVKGRFTISRDNANKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHSSLGTHN WFDPWGQGLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP </p> |

| | | | |
|-----|-------------|-------|---|
| | | | PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 262 | IGG1 AAA HC | 33357 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCAREGALSYSWLA AFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 263 | | | |
| 264 | | | |
| 265 | | | |
| 266 | IGG4 HC | 33343 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSDYWGWIRQPPGKLEWIGSIY YSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFD YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSV TVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 267 | IGG4 HC | 37268 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSSTYAWWIRQPPGKLEWIGSISS GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGIARAVPFDYW GQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPS |

| | | | |
|-----|---------|-------|---|
| | | | SSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK |
| 268 | IGG4 HC | 37269 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWGWIRQSPGKGLEWIGSIHH SGATYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGPKRAVPFD YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 269 | IGG4 HC | 37271 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRRAVPFVD WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 270 | IGG4 HC | 37272 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSADNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIH YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRRAVPFQ RWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN |

| | | | |
|-----|---------|-------|--|
| | | | SGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV VPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 271 | IGG4 HC | 37277 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKGPEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 272 | IGG4 HC | 38373 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 273 | IGG4 HC | 38375 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSSTYWSWIRQPPGKGLEWIGSISY NALTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGTRRAVAVPF YWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS |

| | | | |
|-----|---------|-------|---|
| | | | RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 274 | IGG4 HC | 38379 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFAD WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 275 | IGG4 HC | 38381 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SVSSSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIA YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVRRVAVPFD YWQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 276 | IGG4 HC | 38383 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSTYWSWIRQPPGKLEWIGGIAY SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGTRRAVPFDY |

| | | | |
|-----|---------|-------|---|
| | | | WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 277 | IGG4 HC | 38386 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGIRRAVPFDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 278 | IGG4 HC | 37273 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG SISSSDTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHY SGSTLYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGQFRAVPFDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 279 | IGG4 HC | 33361 | QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGY SISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK |

| | | | |
|-----|---------|-------|---|
| | | | LSSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGP MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 280 | IGG4 HC | 35624 | QLQLQESGPRLVKPSETLSLTCVSGY SISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGP FDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 281 | IGG4 HC | 38410 | LVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SASTAYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGTPIYSRGPL DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 282 | IGG4 HC | 38418 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGY SISSGHYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHS |

| | | | |
|-----|---------|-------|---|
| | | | GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKDQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGGQTYSRGPL DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 283 | IGG4 HC | 38420 | QVQLQESGPGLVKPPETLSLTCAVSGY SISSGHYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHS GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGGATYSRGPL DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 284 | IGG4 HC | 38421 | QVQLQESGPGLVKPPSETLSLTCAVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGP LDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK |

| | | | |
|-----|---------|-------|--|
| 285 | IGG4 HC | 38422 | <p>QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGFYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHS GSTVYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARGGHTHTYSRGPL DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| 286 | IGG4 HC | 38424 | <p>QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGYYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYH SASTAYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGTVKYSRGP LDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> |
| 287 | IGG4 HC | 38425 | <p>QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGHYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYH SGSTVYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGQVTYSRGP LDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG</p> |

| | | | |
|-----|---------|-------|--|
| | | | SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 288 | IGG4 HC | 38426 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGY SILSGYYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYH SGSTAYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARGGEVTYSRGP LDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 289 | IGG4 HC | 37323 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFDNYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIS ARAGITYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARRIGYSYG TAPPFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 290 | IGG4 HC | 38389 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIASS GSVIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHGTGRAFDI WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA |

| | | | |
|-----|---------|-------|--|
| | | | VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 291 | IGG4 HC | 38358 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSSAMA WVRQAPGKGLEWVSTISG SGITTWYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMN SLRAEDTAVYYCAKGS RHLNAF NRWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVE SKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 292 | IGG4 HC | 33303 | QVQLQESG PGLVKPSG TLSLTC AVSGG SISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIG EIIYH SGSTNYNPSL KSRVTISVDKSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGVYHYDPYG MDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKV DKRVE SKYGPPCPPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 293 | IGG4 HC | 33342 | QLQLQESG PGLVKPSETLSLTC TVSGG SISSSSYYWG WIRQPPGKGLEWIGSISY SGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARTELGKM HFDY WGQGT LTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL |

| | | | |
|-----|---------|-------|---|
| | | | PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 294 | IGG4 HC | 33329 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGSIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARGSPRYMQD WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK |
| 295 | IGG4 HC | 33351 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISS GSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARHSSLGTHN WFDPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSLGLTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 296 | IGG4 HC | 33357 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYH SGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCAREGALSYSWLA AFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSLGLTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK |

| | | | |
|-----|----|-------|--|
| | | | CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 297 | | | |
| 298 | | | |
| 299 | | | |
| 300 | LC | 33343 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQAVHSPYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 301 | LC | 37268 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQAVHSPYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 302 | LC | 37269 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQAVHSPYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 303 | LC | 37271 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQAVHSPYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 304 | LC | 37272 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQAVHSPYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV |

| | | | |
|-----|----|-------|---|
| | | | TEQDSKDSTYLSSTLTLKADYKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 305 | LC | 37277 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQS VSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAYS LATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQWAVHSPYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYKHK KUYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 306 | LC | 38373 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQA VSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYKHK KUYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 307 | LC | 38375 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASQS VSSAFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASA RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYKHK KUYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 308 | LC | 38379 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR EAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQTVHSPYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLKADYKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 309 | LC | 38381 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQA VSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASN RAAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQAHSPTYTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYKHK KUYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 310 | LC | 38383 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASN RAAGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYK HKUYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

| | | | |
|-----|----|-------|---|
| 311 | LC | 38386 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCKASQA VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR QDGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQVVHSPYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 312 | LC | 37273 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQA VHSPTYTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 313 | LC | 33361 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQHSSYPPTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 314 | LC | 35624 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQHSSYPPTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 315 | LC | 38410 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 316 | LC | 38418 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEASQS VSASYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASS RASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQFSSYPPTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 317 | LC | 38420 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEASQS VSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAST |

| | | | |
|-----|----|-------|---|
| | | | RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVSSYPPTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 318 | LC | 38421 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERAALSCRVSQS VSDAYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASS RASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQVSSYPPTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 319 | LC | 38422 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEVSQS VSASYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 320 | LC | 38424 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQS VSSAYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASD RANGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 321 | LC | 38425 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASNA VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASD RANGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQHSIYPPTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 322 | LC | 38426 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASNA VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASY RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQQHSLYPPTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 323 | LC | 37323 | DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQS INSWLAWYQQKPGKAPKLLISDASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLPDDF ATYYCQQYDSHITFGGGTKVEIKRTVA |

| | | | |
|-----|----|-------|---|
| | | | APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 324 | LC | 38389 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCAASQ GISSDLAWYQQKPGKAPKLLIYSASST QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQAYLYPITFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 325 | LC | 38358 | GVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISTYLNWYQQKPGKAPKLLIYDAFNL ETGVPSRFSGSGSGTDFTTISSLQPEDI ATYYCQQLPFLPITFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 326 | LC | 33303 | DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCMQALGGPWTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC |
| 327 | LC | 33342 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYVSDPITFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 328 | LC | 33299 | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQS VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQVGSPPITFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 329 | LC | 33351 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQS ISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSHLVPRTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN |

| | | | |
|-----|----------------------|---------|---|
| | | | FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 330 | LC | 33357 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLSQSEDF AVYYCQQANHHPPFTFGGGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYKHK KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 331 | | | |
| 332 | | | |
| 333 | | | |
| 334 | Fc для IGG1 | | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK |
| 335 | Fc-область для IGG4 | | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK |
| 336 | Каппа-область для LC | | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| 337 | | hHLA-G1 | MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGS HSMRYFSAAVSRPGRGEPRIAMGYV |

| | | | |
|-----------|---|-----------------------------|--|
| | | | DDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQ EGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQT LRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGS GRLLRGYEQYA YDGKDYALNEDLRS WTAADTAAQISKRKCEAANVAEORRA YLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRAД ФPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFY PAEILTWQRDGEDQTQDVELVETRPA GDGTFQKWA AVVVPSGEEQRYTCHV QHEGLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMGIVA GLVVLAAVVTGA AVAVLWRKKSSD |
| 338 | | hHLA-G5 | MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGS HSMRYFSA AVSRPGRGEPFIAMGYV DDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQ EGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQT LRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGS GRLLRGYEQYA YDGKDYALNEDLRS WTAADTAAQISKRKCEAANVAEORRA YLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRAД ФPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFY PAEILTWQRDGEDQTQDVELVETRPA GDGTFQKWA AVVVPSGEEQRYTCHV QHEGLPEPLMLRWSKEGDGGIMSVRE SRSLSEDL |
| 339 | | ГКГС-AG яванского макака | MAVMAPRTLLLVLVSGVLALTQPRAGS HSMRYFYTA VSRPGRGQPRFIAVG YV DDTQFVRFSDAESPMEPRAPWVEQ EGPEYWDRETQNMKTATQTYQANLR TLLRYYNQSEAGSHTFQKMYGCDLGP DGRLLRGYEQFA YDGRDYIILNEDLRS WTAADMAAQNTQRKWEAAGAAEQH RTYLEGECLEWLRRYLENGKETLQRA ДФPKTNVTHHPVSDYEATLRCWALGF YPAEITLTWQRDGEEQTEDTEL VETRP TGDGTFQKWA AVVVPSGEEQRYTCHV QHEGLPKPLTLRWEPSQSTILIVGHIAG LVLLGTVVVTGAVVA VMWRRKS |
| 340 00 | 3 | ГКГС-AG Макаки-резуса | LLLVLVSGVLALTQTRAGSHSMRYFYTS MSRPGRGQPRFIAVG YVDDTQFVRFDS DAESPMEPRAPWVEQEGPEYWDRET QNMKTATQTYRENLR TLLRYYNQSEA GSHTIQKMYGCDLGP DGRLLRGYEQF AYDGRDYIALNEDLRSWTAADMAAQ FTQRKWEAAGAAEQHRTYLEGECLE WLRRYLENGKETLQRAДФPKTNVTHH PVSDYEATLRCWALGFYPAEITLTWQR DGEEQTEDTEL VETRPTGDGTFQKWA AVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTL |

| | | | |
|-----|---------------|--|---|
| | | | RWEPSSQSTILIVGIIAGLVLLGTVVTG AVVAAVMWRRKSSDR |
| 341 | | hHLA-G ECD с сигнальным пептидом | MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGS HSMRYFSAAVSRPGRGEPFIAMGYV DDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVEQ EGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNLQT LRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGS GRLLRGYEQYAYDGKDYALNEDLRS WTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRA YLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRAД ФPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFY PAEILTWQRDGEDQTQDVELVETRPA GDGTFQKWA AVV VPSGEEQRYTCHV QHEGLPEPLMLRW |
| 342 | | hHLA-G ECD без сигнального пептида | GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPFIAMGY VDDTQFVRFSDSACPRMEPRAPWVE QEGPEYWEEETRNTKAHAQTDRMNL QTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLG SDGRLLRGYEQYAYDGKDYALNEDL RSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQR RAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQR АДФPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALG FYPAEILTWQRDGEDQTQDVELVETR PAGDGTFQKWA AVV VPSGEEQRYTCH VQHEGLPEPLMLRW |
| 343 | | | |
| 344 | | | |
| 345 | | | |
| 346 | CDR-H1 CD3 | Chothia | GYSFTGY |
| 347 | CDR-H1 CD3 | Chothia | GYTFTRY |
| 348 | CDR-H1 CD3 | Chothia | GFKFSGY |
| 349 | CDRH-1 CD3 | Chothia | GYTFTNY |
| 350 | | | |
| 351 | | | |
| 352 | | | |

| | | | |
|-----|---------------|---------|-------------------|
| 353 | | | |
| 354 | CDR-H1 CD3 | Kabat | GYTMN |
| 355 | CDR-H1 CD3 | Kabat | RVTMH |
| 356 | CDR-H1 CD3 | Kabat | GYGMH |
| 357 | CDR-H1 CD3 | Kabat | NYIIH |
| 358 | | | |
| 359 | | | |
| 360 | | | |
| 361 | | | |
| 362 | CDR-H2 CD3 | Chothia | NPYKGV |
| 363 | CDR-H2 CD3 | Chothia | WYDGSK |
| 364 | CDR-H2 CD3 | Chothia | NPSRGY |
| 365 | CDR-H2 CD3 | Chothia | YPGDGN |
| 366 | | | |
| 367 | | | |
| 368 | | | |
| 369 | | | |
| 370 | | | |
| 371 | CDR-H2 CD3 | Kabat | LINPYKGVSTYNQKFKD |
| 372 | CDR-H2 CD3 | Kabat | YINPSRGYTNYNQKFKD |
| 373 | CDR-H2 CD3 | Kabat | YINPSRGYTNYNQKVKD |
| 374 | CDR-H2 CD3 | Kabat | WIYPGDGNTKYNEKEKG |

| | | | |
|-----|---------------|-------|-------------------|
| 375 | CDR-H2 CD3 | Kabat | VIWYDGSKKYYVDSVKG |
| 376 | | | |
| 377 | | | |
| 378 | | | |
| 379 | CDR-H3 CD3 | | SGYYGSDWYFDV |
| 380 | CDR-H3 CD3 | | DSYSNYYFDY |
| 381 | CDR-H3 CD3 | | QMGYWHFDL |
| 382 | CDR-H3 CD3 | | YYDDHYCLDY |
| 383 | | | |
| 384 | | | |
| 385 | | | |
| 386 | | | |
| 387 | | | |
| 388 | CDR-L1 CD3 | | RASQDIRNYLN |
| 389 | CDR-L1 CD3 | | SASSVSYMN |
| 390 | CDR-L1 CD3 | | RASSVSYMN |
| 391 | CDR-L1 CD3 | | KSSQLLNSRTRKNYLA |
| 392 | CDR-L1 CD3 | | RASQSVSSYLA |
| 393 | | | |
| 394 | | | |
| 395 | | | |
| 396 | CDR-L2 CD3 | | YTSRLHS |

| | | | |
|-----|---------------|--|--|
| 397 | CDR-L2 CD3 | | DTSKLAS |
| 398 | CDR-L2 CD3 | | DTSKVAS |
| 399 | CDR-L2 CD3 | | WASTRES |
| 400 | CDR-L2 CD3 | | DASNRAT |
| 401 | | | |
| 402 | | | |
| 403 | | | |
| 404 | CDR-L3 CD3 | | QQGNTLPWT |
| 405 | CDR-L3 CD3 | | QQWSSNPFT |
| 406 | CDR-L3 CD3 | | QQWSSNPLT |
| 407 | CDR-L3 CD3 | | TQSFILRT |
| 408 | CDR-L3 CD3 | | QQRSNWPPLT |
| 409 | | | |
| 410 | | | |
| 411 | | | |
| 412 | | | |
| 413 | VH CD3 | | EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGY SFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLIN PYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSST AYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGD SDWYFDVWGQGTTLTVSS |
| 414 | VH CD3 | | QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASG YTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYIN PSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS |
| 415 | ScFV CD3 | | DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSG YTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYIN PSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTA |

| | | | |
|-----|------------------|--|--|
| | | | YMLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYC LDYWGQGTTLTVSS |
| 416 | VH CD3 | | EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTNYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIY PGDGNTKYNEKEKGRATLTADTSTST AYLELSSLRSEDVAVYYCARDYSYSNYY FDYWGQGTTLTVSS |
| 417 | VH CD3 | | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI WYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNKSN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQMTFY WHFDLWGRGTLTVSS |
| 418 | VH CD3 | | QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASG YTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYIN PSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNKNTA FLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYC LDYWGQGTPTVTVSS |
| 419 | | | |
| 420 | | | |
| 421 | | | |
| 422 | VL CD3 | | DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQD IRNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLH SGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDI ATYFCQQGNTLPWTQKGGTKLEIK |
| 423 | VL CD3 | | QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSS VSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLA SGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAE AATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIK |
| 424 | ScFV LCVR CD3 | | DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSS VSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKV ASGVPRFSGSGSGTSYSLTISSMEAE AATYYCQQWSSNPFTFGAGTKLELK |
| 425 | VL CD3 | | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS LLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDRESGSGSGTDETLTI SSLQAEDVAVYYCTQSFILRTFGQGTK VEIK |
| 426 | VL CD3 | | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDF AVYYCQQRSNWPPLTFGGGKVEIK |
| 427 | VL CD3 | | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASSS VSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKL ASGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPEDI ATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQIT |

| | | | |
|-----|----------------|---------|-----------|
| 428 | | | |
| 429 | | | |
| 430 | | | |
| 431 | CDR-H1 CD16 | Chothia | GFSLSTSGM |
| 432 | CDR-H1 CD16 | Chothia | GFTFNNY |
| 433 | CDR-H1 CD16 | Chothia | GFTFSNY |
| 434 | CDR-H1 CD16 | Chothia | GYTFTSS |
| 435 | CDR-H1 CD16 | Chothia | GFTFSNYG |
| 436 | CDR-H1 CD16 | Chothia | GFTFSSYG |
| 437 | CDR-H1 CD16 | Chothia | GYTFTSYY |
| 438 | | | |
| 439 | | | |
| 440 | | | |
| 441 | CDR-H1 CD16 | Kabat | TSGMGVG |
| 442 | CDR-H1 CD16 | Kabat | TSGVGVG |
| 443 | CDR-H1 CD16 | Kabat | NYGMS |
| 444 | CDR-H1 CD16 | Chothia | SSAMH |
| 445 | | | |
| 446 | | | |
| 447 | | | |
| 448 | CDR-H2 CD16 | Chothia | WWDDD |
| 449 | CDR-H2 CD16 | Chothia | SGGGSY |

| | | | |
|-----|----------------|---------|-------------------|
| 450 | CDR-H2 CD16 | Chothia | NHYNDG |
| 451 | CDR-H2 CD16 | Chothia | IYYSGGST |
| 452 | CDR-H2 CD16 | Chothia | VNHSGGST |
| 453 | CDR-H2 CD16 | Chothia | IEPMYGST |
| 454 | CDR-H2 CD16 | Chothia | INPSGGST |
| 455 | | | |
| 456 | | | |
| 457 | | | |
| 458 | CDR-H2 CD16 | Kabat | YINHYNDGIKYNERFKG |
| 459 | CDR-H2 CD16 | Kabat | HIWWDDDKRYNPALKS |
| 460 | CDR-H2 CD16 | Kabat | HIWWDDDKRYSPSLKS |
| 461 | CDR-H2 CD16 | Kabat | TISGGGSYTFYPDSVKG |
| 462 | | | |
| 463 | | | |
| 464 | | | |
| 465 | CDR-H3 CD16 | | TNPAWFAY |
| 466 | CDR-H3 CD16 | | INPAYFAY |
| 467 | CDR-H3 CD16 | | QSARAPEPY |
| 468 | CDR-H3 CD16 | | QSANSPVPY |
| 469 | CDR-H3 CD16 | | GYRYASWFAS |
| 470 | CDR-H3 CD16 | | ARƏCIDY |
| 471 | CDR-H3 CD16 | | ARVGSFDF |

| | | | |
|-----|----------------|--|------------------|
| 472 | CDR-H3 CD16 | | ARGSAYYYDFADY |
| 473 | | | |
| 474 | | | |
| 475 | | | |
| 476 | CDR-L1 CD16 | | KASQSVDFDGDSEFMN |
| 477 | CDR-L1 CD16 | | KASQNVGTHVA |
| 478 | CDR-L1 CD16 | | RASQNVGTHVA |
| 479 | CDR-L1 CD16 | | RASQNVGTHVA |
| 480 | CDR-L1 CD16 | | NIGSKN |
| 481 | | | |
| 482 | | | |
| 483 | | | |
| 484 | CDR-L2 CD16 | | TTSNLES |
| 485 | CDR-L2 CD16 | | TTSSLES |
| 486 | CDR-L2 CD16 | | SASYRYS |
| 487 | CDR-L2 CD16 | | SVSĀCHS |
| 488 | CDR-L2 CD16 | | QDN |
| 489 | | | |
| 490 | | | |
| 491 | | | |
| 492 | CDR-L3 CD16 | | QQSNEDPYT |
| 493 | CDR-L3 CD16 | | QQSNSDPYT |

| | | | |
|-----|----------------|--|---|
| 494 | CDR-L3 CD16 | | QQYKSYPLT |
| 495 | CDR-L3 CD16 | | QDYTNYPLT |
| 496 | CDR-L3 CD16 | | QQSNSWPLT |
| 497 | CDR-L3 CD16 | | QVWDNYSVL |
| 498 | | | |
| 499 | | | |
| 500 | | | |
| 501 | VH CD16 | | QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFS LSTSGMGVGVWIRQPPGKALEWLAHIW WDDDKRYNPALKSRLTISKDTSKNQV VLTMTNMDPVDTATYYCARTNPAWF AYWGQGTLVTVSS |
| 502 | VH CD16 | | QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFS LSTSGMGVGVWIRQPPGKALEWLAHIW WDDDKRYNPALKSRLTTSKDTSKNQV VLTNTNMDPVDTATYYCAQTNPAWF AYWGQGTLVTVSS |
| 503 | VH CD16 | | QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFS LSTSGVGVGVWIRQPPGKALEWLAHIW WDDDKRYSPSLKSRLTISKDTSKNQVV LTMTNMDPVDTATYYCARINPAYFAY WGQGTLVTVS |
| 504 | VH CD16 | | EVKLVESGGTLVKPGGSLKLSAASGF TFNNYGMSWVRQTPEKRLEWVATISG GGSYTFYPDSVKGRFTISRDNKNSLY LQMSSLRSEDALYYCIRQSARAPEPY WGQGTLVTVSS |
| 505 | VH CD16 | | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISG GGSYTFYPDSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRTEALYYCVRQSARAPEP YWGQGTLVTVSS |
| 506 | VH CD16 | | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSNYGMSWVRQAPGKGLEWVATISG GGSYTFYPDSVKGRFTISRDNKNSLY |

| | | | |
|-----|------------|--|--|
| | | | LQMNSLRTEDTALYYCVRQSANSPP YWGQGLTVTVSS |
| 507 | VH CD16 | | EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASG YTFTSSAMHWVKKNPQGLEWIGYIN HYNDGIKYNERFKGKATLTSDKSSSTA YMELSSLTSEDSAVYYCATGYRYASW FASWGQGLTVTVSS |
| 508 | VH CD16 | | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASG YTFTSSAMHWVRQAPGQGLEWMGYI NHYNDGIKYNERFKGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCATGYRYAS WFASWGQGLTVTVSS |
| 509 | VH CD16 | | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASG YTFTSSAMHWVRQAPGQGLEWMGYI NHYNDGIKYNERFKGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGYRYAS WFASWGQGLTVTVSS |
| 510 | VH CD16 | | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSNYG MSWVRQAPGKGLEWIGSLYYSGGSTN YNPSLKGSVISRDNSKNTLYLQMNSL AEDTATYYC AR \u00c5 CHDYWGQGLTVTVSS |
| 511 | VH CD16 | | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYGMSWVRQAPGKGLEWIGEVNH SGGSTNYPNPSLKGSFVISRDNSKNTLY LQMNSLAEDTAVYYCARVGSFDFWG QGLTVTVSS |
| 512 | VH CD16 | | QVQLVQSGAEVKKPGESLKVSKASG YTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGAI EPMYGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTST TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYY YDFADYWGQGLTVTVSS |
| 513 | VH CD16 | | QVQLVQSGAEVKKPGESLKVSKASG YTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIIN PSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARGSAYYYD FADYWGQGLTVTVSS |
| 514 | | | |
| 515 | | | |

| | | | |
|-----|------------|--|--|
| 516 | | | |
| 517 | VL CD16 | | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQ SVDFDGDSFMNWWYQQKPGQPPKLLIY TTSNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQQSNEDPYTFGQGTK LEIK |
| 518 | VL CD16 | | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VDFDGDSFMNWWYQQKPGQPPKLLIYT TSSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQSNSDPYTFGQGTKLEI K |
| 519 | VL CD16 | | DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKAS QNVGTHVAWYQQKSGQSPKSLLYSAS YRYSQVPDRFSGSGSGTDFTLTISNVQS EDLAEYFCQQYKSYPLTFGAGTKLELK |
| 520 | VL CD16 | | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQ NVGTHVAWYQQKPGKAPKSLLYSASY RYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQSE DIATYYCQQYKSYPLTFGQGTKLEIK |
| 521 | VL CD16 | | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQ NVGTHVAWYQQKPGKAPKSLLYSASY RYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQSE DIATYYCQDYTNYPYPLTFGQGTKLEIK |
| 522 | VL CD16 | | DILLTQSPAILSVPGERVSFSCRASQNI GTSIHWWYQQRTDQSPRLLIKSVS Σ CHS GIPSRFSGSGSGTDFTLTINGVESGDID YYCQQSNSWPLTFGAGTKLELK |
| 523 | VL CD16 | | EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQNI IGTSIHWWYQQKPDQSPKLLIKSVS Σ CHS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDFA TYYCQQSNSWPLTFGQGTKLEIK |
| 524 | VL CD16 | | SYVLTQPSSVSVAPGQTATISCGGHNIG SKNVHWYQQRPGQSPVLVIYQDNKRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDE ADYYCQVWDNYSVLFGGGTKLTVL |
| 525 | | | |
| 526 | | | |
| 527 | | | |

| | | | |
|-----|-----------------|---------|------------------|
| 528 | CDR-H1 NKp46 | Chothia | GFSLSTYGI |
| 529 | | | |
| 530 | | | |
| 531 | | | |
| 532 | CDR-H1 NKp46 | Kabat | TYGIGVG |
| 533 | | | |
| 534 | | | |
| 535 | | | |
| 536 | CDR-H2 NKp46 | Chothia | WWNDN |
| 537 | | | |
| 538 | | | |
| 539 | | | |
| 540 | CDR-H2 NKp46 | Kabat | HIWWNDNEYYNIDLKS |
| 541 | | | |
| 542 | | | |
| 543 | | | |
| 544 | CDR-H3 NKp46 | | GNRYRARGYVMDY |
| 545 | | | |
| 546 | | | |
| 547 | | | |
| 548 | CDR-L1 NKp46 | | RASESVEYYGTSLMQ |
| 549 | | | |

| | | | |
|-----|-----------------|---------|--|
| 550 | | | |
| 551 | | | |
| 552 | CDR-L2 NKp46 | | AASNVES |
| 553 | | | |
| 554 | | | |
| 555 | | | |
| 556 | CDR-L3 NKp46 | | QQNRKVPWT |
| 557 | | | |
| 558 | | | |
| 559 | | | |
| 560 | VH NKp46 | | QVTLKESGPGILQPSQTLTCSFSGFS LSTYGIGVGWNRQPSGKLEWLAHIW WNDNEYYNIDLKSRLTISKDTSNQVF LKIASVDTADTATYYCVRGNYRYARG YVMDYWGQGTSTVSS |
| 561 | | | |
| 562 | | | |
| 563 | | | |
| 564 | VL NKp46 | | DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASES VEYYGTSMLQWYQQKPGPPKLLIYA ASNVESGVPARFSGSGTDFSLNIHPV EEDDFAMYFCQQNRKVPWTFGGGTKL EIK |
| 565 | | | |
| 566 | | | |
| 567 | | | |
| 568 | CDR-H1 NKp30 | Chothia | GHTFTSY |

| | | | |
|-----|-----------------|---------|--------------------|
| 569 | CDR-H1 NKp30 | Chothia | GGTFTSY |
| 570 | CDR-H1 NKp30 | Chothia | GHTFTNY |
| 571 | | | |
| 572 | | | |
| 573 | | | |
| 574 | CDR-H1 NKp30 | Kabat | SYFMH |
| 575 | CDR-H1 NKp30 | Kabat | SYSVS |
| 576 | CDR-H1 NKp30 | Kabat | NYVMH |
| 577 | | | |
| 578 | | | |
| 579 | | | |
| 580 | CDR-H2 NKp30 | Chothia | NPSDDY |
| 581 | CDR-H2 NKp30 | Chothia | VPIFGT |
| 582 | CDR-H2 NKp30 | Chothia | NPNGGD |
| 583 | | | |
| 584 | | | |
| 585 | | | |
| 586 | CDR-H2 NKp30 | Kabat | IINPSDDYANYAQKFQG |
| 587 | CDR-H2 NKp30 | Kabat | GIVPIFGTADY AQKFQG |
| 588 | CDR-H2 NKp30 | Kabat | VINPNGGDTSY AQKFQG |
| 589 | | | |
| 590 | | | |

| | | | |
|-----|-----------------|--|------------------|
| 591 | | | |
| 592 | CDR-H3 NKp30 | | AIFDY |
| 593 | CDR-H3 NKp30 | | GYSYGQTFDY |
| 594 | CDR-H3 NKp30 | | DRAWDYGGNVRAFDI |
| 595 | | | |
| 596 | | | |
| 597 | | | |
| 598 | CDR-L1 NKp30 | | RASQSISSYLN |
| 599 | CDR-L1 NKp30 | | RSSQSLLSHNGYNYLD |
| 600 | | | |
| 601 | | | |
| 602 | | | |
| 603 | CDR-L2 NKp30 | | AASSLQS |
| 604 | CDR-L2 NKp30 | | LGSNRAS |
| 605 | | | |
| 606 | | | |
| 607 | | | |
| 608 | CDR-L3 NKp30 | | QSYSTPLT |
| 609 | CDR-L3 NKp30 | | MQALQTPYT |
| 610 | | | |
| 611 | | | |
| 612 | | | |

| | | | |
|-----|-------------|--|---|
| 613 | VH NKp30 | | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG HTFTSYFMHWVRQAPGQGLEWMGIIN PSDDYANYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCATAIFDYW GQGLVTVSS |
| 614 | VH NKp30 | | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG HTFTSYFMHWVRQAPGQGLEWMGIIN PSDDYANYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCATAIFDYW GQGPVTVSS |
| 615 | VH NKp30 | | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG HTFTNYYMHWVRQAPGQGLEWMGVI NPNGGDTSYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARDRAWD YGGNVRAFDIWGQGMVTVSS |
| 616 | VH NKp30 | | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GTFTSYSVSWVRQAPGQGLEWMGGIV PIFGTADYAQKFQGRVTITADESTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCARGYSYGQT FDYWGQGLVTVSS |
| 617 | | | |
| 618 | | | |
| 619 | | | |
| 620 | | | |
| 621 | | | |
| 622 | | | |
| 623 | | | |
| 624 | VL NKp30 | | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQS ISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF ATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK |
| 625 | VL NKp30 | | DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGGGT KVEIK |
| 626 | | | |
| 627 | | | |

| | | | |
|-----|--------------------------|--|---|
| 628 | | | |
| 629 | Последовательность CD3ε | | MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGDGN EEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYP GSEILWQHNDKNIGGEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPED ANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATI VIVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAK PVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNP DYEPIRKGQRDL YSGLNQRRI |
| 630 | Последовательность CD16A | | MWQLLLPTALLLV SAGMRTE DLPKA VVFLEPQWYRVLEKDSVTLKCQGAYS PEDNSTQWFHNESLISSQASSYFIDAAT VDDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIG WLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKN TALHKVTYLQNGKGRKYFHHNSDFYI PKATLKDSGSYFCRGLFGSKNVSSETV NITITQGLAVSTISSFFPPGYQVSFCLV MVLLFAVDTGLYFSVKTNIRSSTRDW KDHKFKWRKDPQDK |
| 631 | Последовательность CD16B | | MWQLLLPTALLLV SAGMRTE DLPKA VVFLEPQWYSVLEKDSVTLKCQGAYS PEDNSTQWFHNESLISSQASSYFIDAAT VNDSGEYRCQTNLSTLSDPVQLEVHIG WLLQAPRWVFKEEDPIHLRCHSWKN TALHKVTYLQNGKDRKYFHHNSDFHI PKATLKDSGSYFCRGLVGSKNVSSETV NITITQGLAVSTISSFPPGYQVSFCLV MVLLFAVDTGLYFSVKTNI |
| 632 | Последовательность NKp46 | | MSSTLPALLCVGLCLSQRISAQQQTLP KPFWAEPHF MVPKEKQVTICCGNYG AVEYQLHFEGSLFAVDRPKPPERINKV KFYIPDMNSRMAGQYSCIYRVGELWS EPSNLLDLVVTEMYDTPTLSVHPGPEV ISGEKVTFYCRLDTATSMFLLLKEGRSS HVQRGYGKVQAEFPLGPVTTAHRGTY RCFGSYNNHAWSPSEPVKLLVTGDIE NTSLAPEDPTFPADTWGTYLLTTETGL QKDHALWDHTAQNLLRMGLAFLVLV ALVWFLVEDWLSRKRTREASRASTW EGRRRLNTQTL |
| 633 | Последовательность NKp46 | | MSSTLPALLCVGLCLSQRISAQQQTLP KPFWAEPHF MVPKEKQVTICCGNYG AVEYQLHFEGSLFAVDRPKPPERINKV KFYIPDMNSRMAGQYSCIYRVGELWS EPSNLLDLVVTEMYDTPTLSVHPGPEV ISGEKVTFYCRLDTATSMFLLLKEGRSS HVQRGYGKVQAEFPLGPVTTAHRGTY RCFGSYNNHAWSPSEPVKLLVTGDIE |

| | | | |
|-----|-----------------------------|--|--|
| | | | NTSLAPEDPTFPDHALWDHTAQNLLR MGLAFLVLVALVWFLVEDWLSRKRT ERASRASTWEGRRRLNTQTL |
| 634 | Последовательность NKp46 | | MSSTLPALLCVGLCLSQRISAQQQMYD TPTLSVHPGPEVISGEKVTFCRLDTAT SMFLLLKEGRSSHVQRGYGKVQAEFP LGPVTTAHRGTYRCFGSYNNHAWSP SEPVKLLVTGDIENTSLAPEDPTFPADT WGTYLLTTETGLQKDHALWDHTAQN LLRMGLAFLVLVALVWFLVEDWLSRK RTRERASRASTWEGRRRLNTQTL |
| 635 | Последовательность NKp46 | | MSSTLPALLCVGLCLSQRISAQQQMYD TPTLSVHPGPEVISGEKVTFCRLDTAT SMFLLLKEGRSSHVQRGYGKVQAEFP LGPVTTAHRGTYRCFGSYNNHAWSP SEPVKLLVTGDIENTSLAPEDPTFPDHA LWDHTAQNLLRMGLAFLVLVALVWF LVEDWLSRKRTREASRASTWEGRRR LNTQTL |
| 636 | Последовательность NKp46 | | MSSTLPALLCVEMYDTPTLSVHPGPEV ISGEKVTFCRLDTATSMFLLLKEGRSS HVQRGYGKVQAEFPLGPVTTAHRGT YRCFGSYNNHAWSPSEPVKLLVTGDI ENTSLAPEDPTFPADTWGTYLLTTETGL QKDHALWDHTAQNLLRMGLAFLVLV ALVWFLVEDWLSRKRTREASRASTW EGRRRLNTQTL |
| 637 | NKp46 | | MSSTLPALLCVGLCLSQRISAQQQTL KPFIAEPHFMPVPEKQVTICCGNYG AVEYQLHFEGSLFAVDRPKPPERINKV KFYIPDMNSRMAGQYSCIYRVGELWS EPSNLLDLVVTMYDTPTLSVHPGPEV ISGEKVTFCRLDTATSMFLLLKEGRSS HVQRGYGKVQAEFPLGPVTTAHRGT YRCFGSYNNHAWSPSEPVKLLVTGDI ENTSLAPEDPTFPDTWGTYLLTTETGLQ KDHALWDHTAQNLLRMGLAFLVLVA LVWFLVEDWLSRKRTREASRASTWE GRRRLNTQTL |
| 638 | Последовательность NKp30 | | MAWMLLLILIMVHPGSCALWVSQPPEI RTLEGSSAFLPCSFNASQGRLAIGSVT WFRDEVVPGKEVRNGTPEFRGRLAPL ASSRFLHDHQAELHIRDVRGHDAIYV CRVEVLGLGVGTGNGTRLVVEKEHPQ LGAGTVLLLRAFVAVSFLSVAVGSTV YYQ GKCLTWKGPRRQLPAVVPAPLPP PCGSSAHLPPVPGG |
| 639 | Последовательность NKp30 | | MAWMLLLILIMVHPGSCALWVSQPPEI RTLEGSSAFLPCSFNASQGRLAIGSVT WFRDEVVPGKEVRNGTPEFRGRLAPL |

| | | | |
|-----|-----------------------------|--|--|
| | | | ASSRFLHDHQAELHIRDVRGHDASIYV CRVEVLGLGVGTGNGTRLVVEKEHPQ LGAGTVLLL RAGFYAVSFLSVAVGSTV YYQGKCHCHMGTHCHSSDGPRGVIPE PRCP |
| 640 | Последовательность NKp30 | | MAWMLLLILIMVHPGSCALWVSQPPEI RTLEGSSAFLPCSFNASQGRLAIGSVT WFRDEVVPGKEVRNGTPEFRGRLAPL ASSRFLHDHQAELHIRDVRGHDASIYV CRVEVLGLGVGTGNGTRLVVEKEHPQ LGAGTVLLL RAGFYAVSFLSVAVGSTV YYQGKYAKSTLSGFPQL |
| 641 | NKp30 | | MAWMLLLILIMVHPGSCALWVSQPPEI RTLEGSSAFLPCSFNASQGRLAIGSVT WFRDEVVPGKEAELHIRDVRGHDASIY VCRVEVLGLGVGTGNGTRLVVEKEHP QLGAGTVLLL RAGFYAVSFLSVAVGST VYYQGKCLTWKGPRRQLPAVVPAPLP PPCGSSAHLPPVPGG |
| 642 | NKp30 | | MAWMLLLILIMVHPGSCALWVSQPPEI RTLEGSSAFLPCSFNASQGRLAIGSVT WFRDEVVPGKEAELHIRDVRGHDASIY VCRVEVLGLGVGTGNGTRLVVEKEHP QLGAGTVLLL RAGFYAVSFLSVAVGST VYYQGKCHCHMGTHCHSSDGPRGVIP EPRCP |
| 643 | NKp30 | | MAWMLLLILIMVHPGSCALWVSQPPEI RTLEGSSAFLPCSFNASQGRLAIGSVT WFRDEVVPGKEAELHIRDVRGHDASIY VCRVEVLGLGVGTGNGTRLVVEKEHP QLGAGTVLLL RAGFYAVSFLSVAVGST VYYQGKYAKSTLSGFPQL |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция, содержащая связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, и дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с вторым эпитопом.
2. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный второй эпитоп включает эпитоп CD3ε.
3. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 2, отличающаяся тем, что указанный эпитоп CD3ε содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 629, или состоит из указанной последовательности аминокислот.
4. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по любому из пп. 2–3, отличающаяся тем, что указанный дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит переменную область тяжелой цепи или состоит из переменной области тяжелой цепи (VH), и содержит переменную область легкой цепи или состоит из переменной области легкой цепи (VL), при этом VH и/или VL включают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из следующих VH и/или VL:
 - a) VHCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 346–349 или 354–357,
 - b) VHCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 362–365 или 371–375,
 - c) VHCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 379–382,
 - d) VLCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 388–392,
 - e) VLCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 396–400, и
 - f) VLCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 404–408.
5. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный дополнительный связывающий домен включает активатор NK-клеток, активатор дендритных клеток, активатор моноцитов или макрофагов.

6. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 5, отличающаяся тем, что указанный активатор NK-клеток включает антитело к эпитопу CD16.
7. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 5, отличающаяся тем, что указанный активатор NK-клеток включает антитело к NKp46.
8. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 5, отличающаяся тем, что указанный активатор NK-клеток включает антитело к NKp30.
9. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 5, отличающаяся тем, что указанный активатор моноцитов или макрофагов включает антитело к эпитопу CD16.
10. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный эпитоп HLA-G содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 342, или состоит из указанной последовательности аминокислот.
11. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по любому из пп. 1–10, отличающаяся тем, что указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит вариабельную область тяжелой цепи или состоит из вариабельной области тяжелой цепи (VH), и содержит вариабельную область легкой цепи или состоит из вариабельной области легкой цепи (VL), при этом VH и/или VL включают 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из следующих VH и/или VL:
 - a) VHCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 1–14 или 18–34,
 - b) VHCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 38–50 или 54–71,
 - c) VHCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 76–101,
 - d) VLCDR1, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 105–124,
 - e) VLCDR2, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 128–145, и
 - f) VLCDR3, имеющая последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 149–166.

12. Биспецифическая антигенсвязывающая конструкция по любому из пп. 1–4, отличающаяся тем, что указанный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом HLA-G, содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит, состоит или по существу состоит из VH, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 170–200, и при этом VL содержит, состоит или по существу состоит из VL, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 204–228, дополнительный связывающий домен, способный к связыванию с эпитопом CD3ε, содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит, состоит или по существу состоит из VH, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 413–418, и при этом VL содержит, состоит или по существу состоит из VL, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 422–427.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическую антигенсвязывающую конструкцию по пп. 1–12 или состоящая из биспецифической антигенсвязывающей конструкции по пп. 1–12.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, дополнительно содержащая эффективное количество одного или более из:

- a) антитела к PD-L1 или низкомолекулярного ингибитора PD-L1;
- b) антитела к PD-1 или низкомолекулярного ингибитора PD-1;
- c) антитела к CD38 или низкомолекулярного ингибитора CD38;
- d) антитела к CD39 или низкомолекулярного ингибитора CD39;
- e) антитела к CD73 или низкомолекулярного ингибитора CD73;
- f) антитела к рецептору A2A или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2A;
- g) антитела к рецептору A2B или низкомолекулярного ингибитора рецептора A2B;
- h) антитела к двойному рецептору A2A/A2B или низкомолекулярного ингибитора двойного рецептора A2A/A2B;
- i) антитела к CD47 или низкомолекулярного ингибитора CD47;
- j) антитела к CTLA-4 или низкомолекулярного ингибитора CTLA-4;
- k) антитела к LAG-3 или низкомолекулярного ингибитора LAG-3;
- l) антитела к TIM-3 или низкомолекулярного ингибитора TIM-3;
- m) антитела к TIGIT или низкомолекулярного ингибитора TIGIT;
- n) антитела к VISTA или низкомолекулярного ингибитора VISTA;

- o) антитела к CD94 или низкомолекулярного ингибитора CD94;
- p) низкомолекулярного ингибитора;
- q) онколитического вируса;
- r) химиотерапевтического средства;
- s) средства для адоптивной клеточной терапии; и/или
- t) способных обеспечивать АЗКЦ терапевтических средств с применением эффектор-компетентных антител, таких как антитела к CD19, к CD20, к EGFR, к Her2, к SLAMF7, к CD52, к BCMA, к GD2 и/или к CCR4.

15. Фармацевтическая композиция по п. 13 или п. 14, дополнительно содержащая одно или оба из следующих антител:

- a) антитело к иммуноингибирующему рецептору или лиганду и/или
- b) антитело к иммуностимулирующему рецептору или лиганду.

16. Одна или более нуклеиновых кислот, кодирующих биспецифические антигенсвязывающие конструкции по любому из пп. 1–15.

17. Один или более векторов, содержащих одну или более нуклеиновых кислот по п. 16.

18. Хозяин, трансформированный вектором по п. 17.

19. Способ получения одной или более биспецифической антигенсвязывающей конструкции, включающий этапы экспрессии одной или более нуклеиновых кислот по любому из пп. 16–18 в прокариотической или эукариотической клетке-хозяине и выделения указанной одной или более биспецифических антигенсвязывающих конструкций из клетки или клеточного культурального супернатанта.

20. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение биспецифической антигенсвязывающей конструкции или фармацевтической композиции по любому из пп. 1–15 указанному субъекту.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой солидный рак.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой гематологический рак.

23. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из а гематопэтического рака, гепатоцеллюлярной карциномы, лейкоза, рака ободочной и прямой кишки (CRC), рака молочной железы, рака желудка, рака пищевода, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, рака щитовидной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака молочной железы с тройным негативным фенотипом, рака шейки матки, рака яичников, рака матки, рака влагалища, рака вульвы, рака легкого, рака головы и шеи, меланомы, почечноклеточного рака, кожной плоскоклеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, метастазирования в головной мозг, метастазирования в легкое, метастазирования в печень и/или метастазирования в кости, или нерезектабельной или метастатической солидной опухоли с недостаточностью репарации ошибочного спаривания ДНК или высоким уровнем микросателлитной нестабильности.

24. Способ по любому из пп. 19–23, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает что-либо одно или более из следующего:

- a) проведение химиотерапии у указанного субъекта;
- b) проведение лучевой терапии у указанного субъекта; и/или
- c) введение одного или более дополнительных терапевтических агентов указанному субъекту.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанный один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более иммуномодулирующих агентов.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанные один или более иммуномодулирующих агентов включают антагонист ингибиторного рецептора иммунной клетки.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что указанный ингибиторный рецептор представляет собой по меньшей мере один из LILRB1, LILRB2, LILRB4, KIR2DL4, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, TIGIT, B7-H3, B7-H4, нейритина, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, рецептора ТФР-В, NKG2A и/или иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR).

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что указанные один или более иммуномодулирующих агентов включают агонист костимулирующего рецептора иммунной клетки.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный костимулирующий рецептор представляет собой по меньшей мере один из OX40, CD2, CD27, ICAM-1, LFA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp30, NKp46, NKp80, CD160 и/или CD83.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанные один или более иммуномодулирующих агентов представляют собой один или более цитокинов.

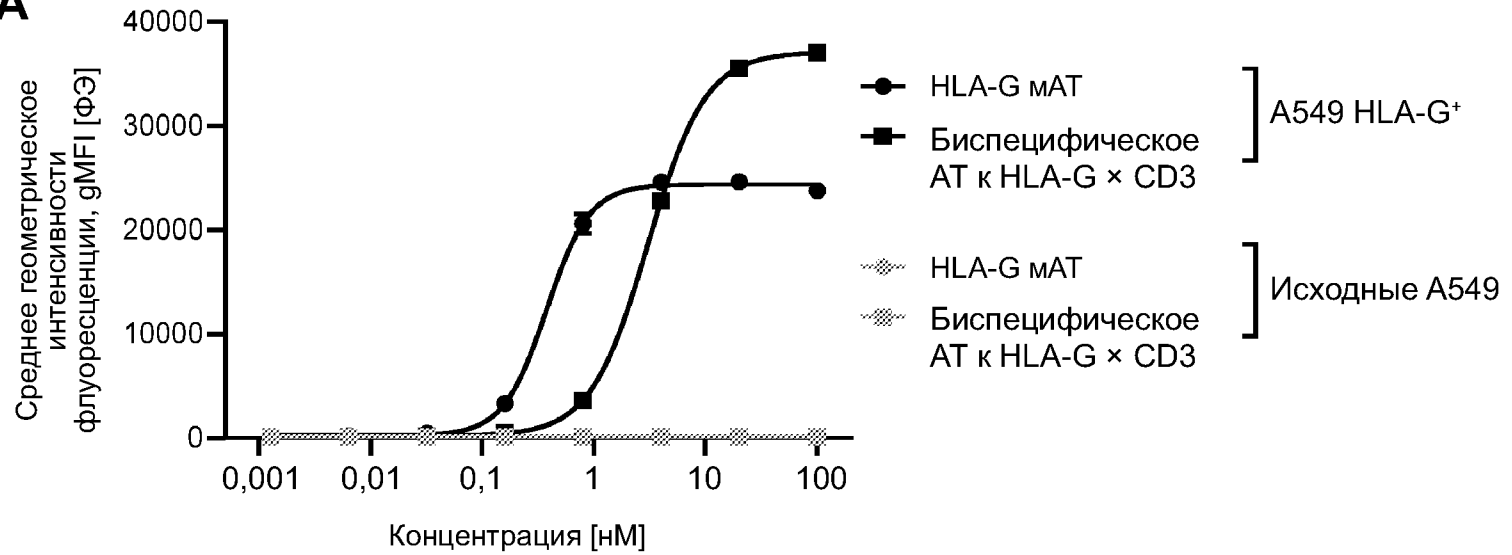
31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанные один или более цитокинов представляют собой по меньшей мере один из Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-гамма, лиганда Flt3, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-21 и/или ИЛ-27.

32. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанные один или более иммуномодулирующих агентов представляют собой один или более онколитических вирусов.

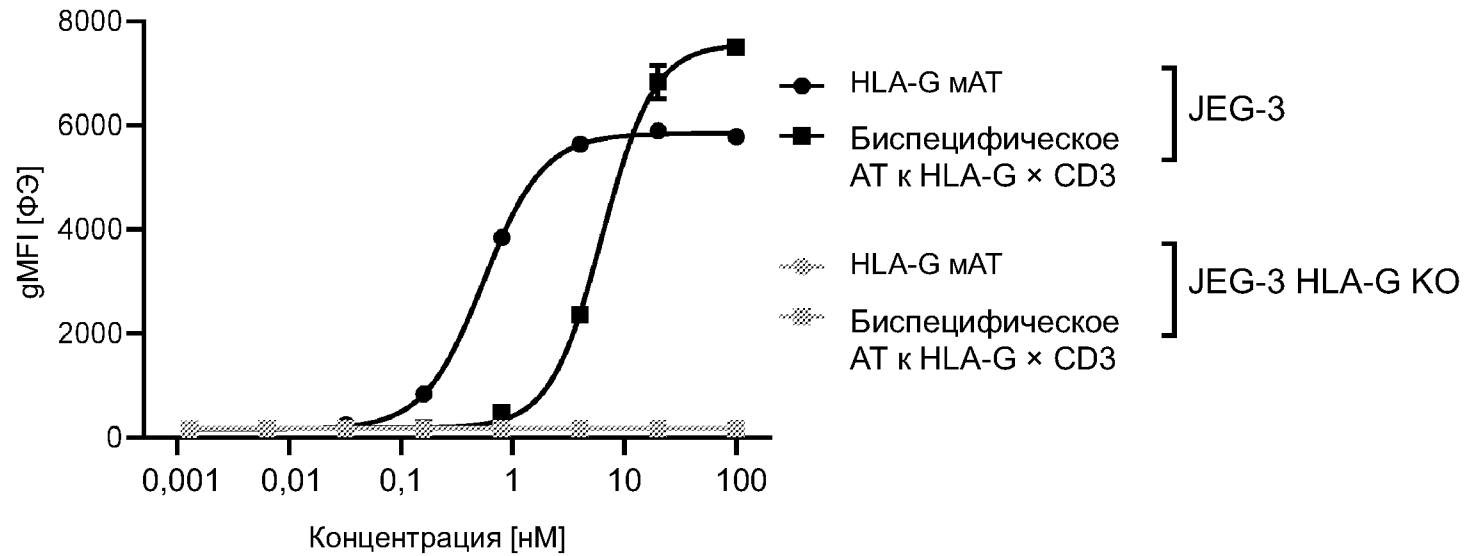
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанные один или более онколитических вирусов представляют собой вирус простого герпеса, вирус везикулярного стоматита, аденовирус, вирус болезни Ньюкасла, вирус осповакцины и/или вирус Мараба.

34. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанные один или более иммуномодулирующих агентов представляют собой сконструированную Т-клетку с химерным антигеном.

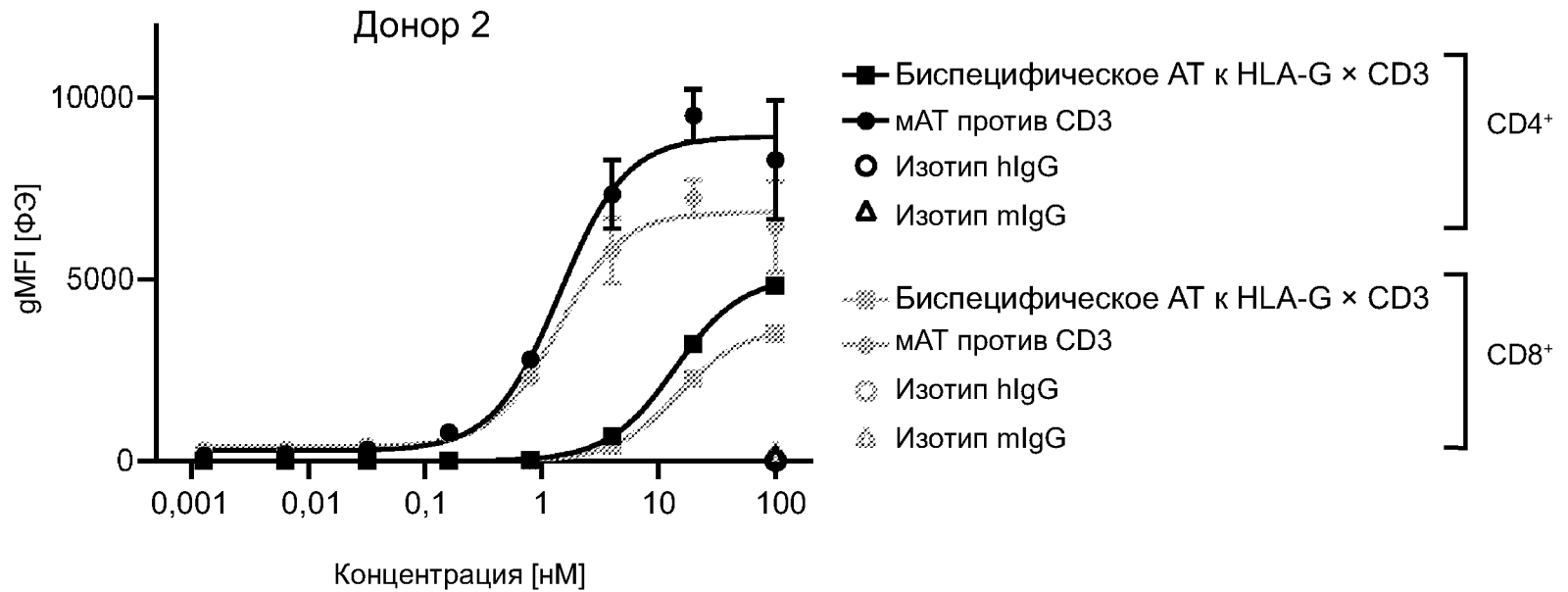
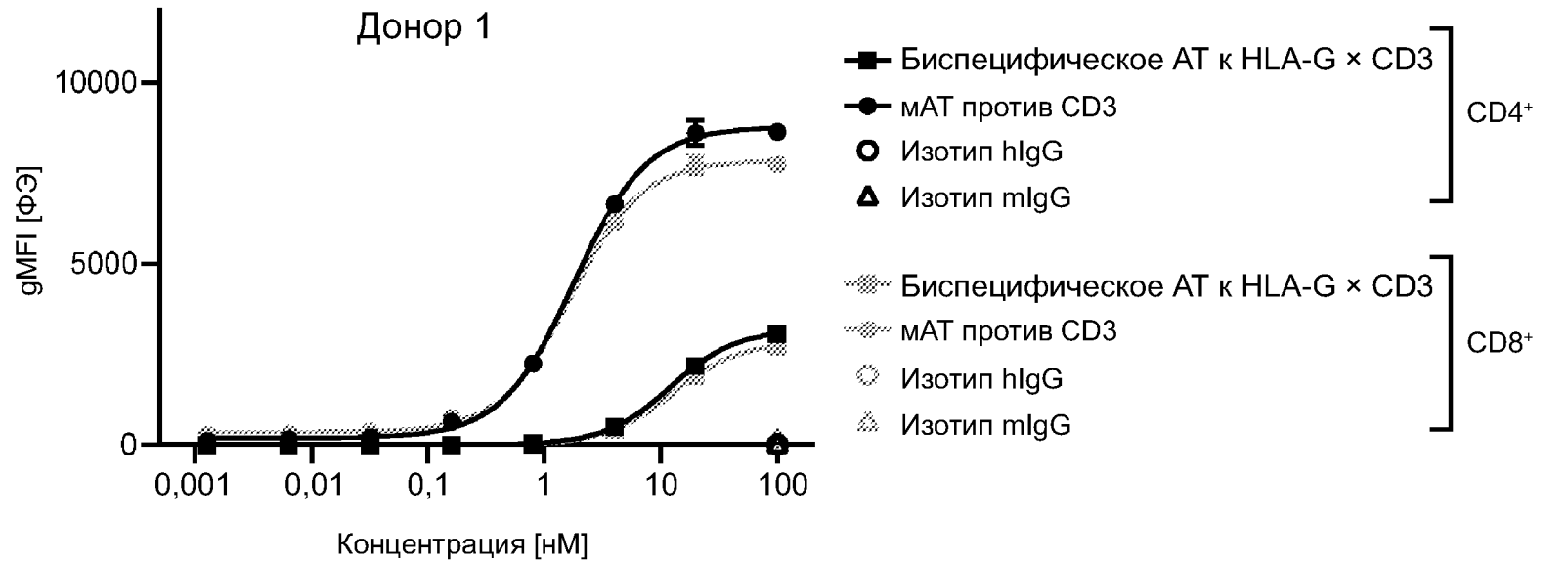
Фиг. 1А



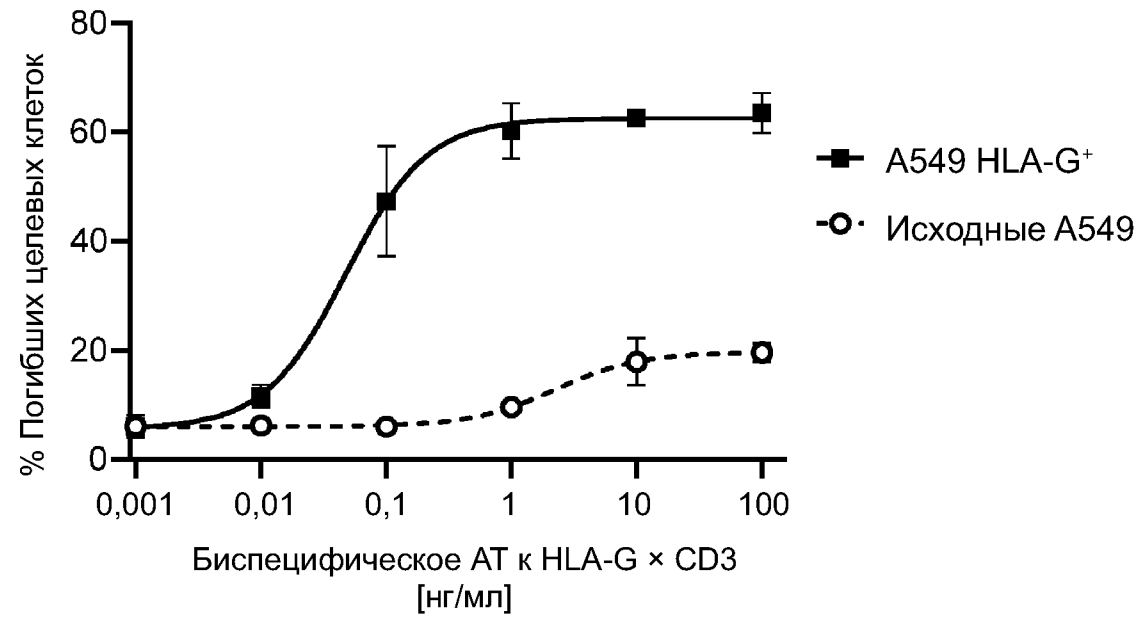
Фиг. 1В



Фиг. 2



Фиг. 3А



Фиг. 3В

