

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390517 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.11

(22) Дата подачи заявки
2021.08.04

(51) Int. Cl. C07K 16/00 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧЕСКИ РАСПОЗНАЮЩИЕ PSL PSEUDOMONAS И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2020/107666

(32) 2020.08.07

(33) CN

(86) PCT/CN2021/110429

(87) WO 2022/028444 2022.02.10

(71) Заявитель:

БЕЙДЖИН СОЛОБИО
ДЖИНТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД.
(CN)

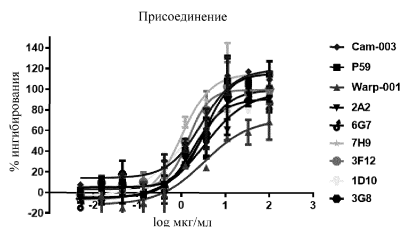
(72) Изобретатель:

Ли Чжун, Юй Маожун (CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В изобретении предложены антитела, включая их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически распознают Psl Pseudomonas. Также предложены способы получения и применения этих антител.



A1

202390517

202390517

A1

АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧЕСКИ РАСПОЗНАЮЩИЕ PSL *PSEUDOMONAS* И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ НА ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

- 5 **[0001]** Содержание следующего текстового файла ASCII (перечень последовательностей) полностью включено в данный документ посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (наименование файла: PSL_202007138989_SEQLIST.TXT, дата записи: 13.07.20, размер: 116 KB).

ОБЛАСТЬ ЕХНИКИ

- 10 **[0002]** Данная заявка относится к антителам, которые специфически распознают Psl из *Pseudomonas aeruginosa*, и к способам их получения и применению, включая способы лечения и предотвращения инфекций, вызванных *Pseudomonas*.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 15 **[0003]** *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) представляет собой облигатно-аэробную грамотрицательную бациллу, широко распространенную в природе. Хотя ее патогенность обычно низкая, она является возбудителем оппортунистических инфекций, часто возникающих у пациентов с различными заболеваниями в анамнезе, такими как рак, диабет, иммунодефицитные заболевания, а также у пациентов, принимающих
- 20 лекарственные средства, обладающие иммуноингибирующим действием. Пациенты с поврежденной слизистой оболочкой кожи подвержены инфекциям *P. aeruginosa*, в то время как это также представляет значительный риск для пациентов с хроническими структурными заболеваниями легких (такими как ХОБЛ или кистозный фиброз). *P. aeruginosa* часто может вызывать пневмонию, инфекцию мочевыводящих путей, сепсис и
- 25 т.п., что часто приводит к тяжелым последствиям. До 10% нозокомиальных инфекций связано с *P. aeruginosa*, при этом уровень смертности среди больных с бактериемией *P. aeruginosa* приближается к 40%. В клинических областях инфекция *P. aeruginosa* считается одной из наиболее трудно поддающихся лечению инфекций не только потому, что *P. aeruginosa* по своей природе имеет низкую чувствительность к существующим
- 30 антибиотикам, но также из-за ее высокой склонности приобретать резистентность к различным антибиотикам. Таким образом, стратегия разработки арсенала антибиотиков обладает ограниченными преимуществами в борьбе с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*.
- 35 **[0004]** *Pseudomonas aeruginosa* является основной причиной внутрибольничных инфекций, особенно у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, и основной причиной смерти у пациентов с кистозным фиброзом. Одним из ключевых компонентов биопленочной матрицы *P. aeruginosa* является полисахарид Psl, который

продуцируется белками, кодируемыми в локусе синтеза полисахаридов. Psl является как внеклеточным, так и поверхностным. Структура внеклеточного Psl состоит из повторяющегося пентасахарида D-маннозы, L-рамнозы и D-глюкозы. Поскольку Psl выполняет как структурные, так и защитные функции при образовании биопленки, а также известно, что он защищает биопленки от антибиотиков путем химического связывания и от иммунной системы за счет неизвестного механизма, он может быть идеальной мишенью для новых терапевтических опций ((Ray VA. et al. Anti-Psl Targeting of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms for Neutrophil-Mediated Disruption. Sci Rep.2017). Были описаны человеческие моноклональные антитела (mAb), нацеленные на Psl, например, Wapr-001, Wapr-016, Cam-003 или его производное, psl0096 (DiGiandomenico, A. et al. Identification of broadly protective human antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* exopolysaccharide Psl by phenotypic screening. J Exp Med 209, 1273–1287; Valerie A. Ray, et al, Anti-Psl targeting of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms for neutrophil mediated disruption, Scientific Reports7, Article number:16065(2017)).

[0005] Раскрытия всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, упомянутых в настоящем документе, настоящим полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящей заявке предложено выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, и способы их применения для предотвращения и лечения инфекций *Pseudomonas*.

[0007] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3, и 5-12 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен.

[0008] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен.

[0009] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *Ps*
 5 *Pseudomonas*, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную
 10 последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49 или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61 или ее вариант,
 15 включающий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75, или ее вариант, включающий примерно до 3 аминокислотных замен.

[0010] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *Ps*
 20 *Pseudomonas*, содержащее: (i) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (ii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую
 25 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (iii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2,
 30 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (iv) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3,
 35 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (v) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (vi) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (vii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (viii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (ix) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (x) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; или (xi) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR.

[0011] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *PsI Pseudomonas*, содержащее: (i) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (ii) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (iii) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (iv) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (v) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (vi) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (vii) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (viii) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (ix) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (x) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; или (xi) V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[0012] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: (i) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную

содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; или (xi)

5 V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[0013] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *Ps*
15 *Pseudomonas*, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104.

[0014] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *Ps*
20 *Pseudomonas*, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92 %, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 92-
25 93, 95-97 и 99- 104.

[0015] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *Ps*
30 *Pseudomonas*, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104.

[0016] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с *Ps*
Pseudomonas, содержащее: (i) V_H , содержащий аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 80, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92;
(ii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81, и V_L,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; (iii) V_H, содержащий
аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83, и V_L, содержащий аминокислотную
5 последовательность SEQ ID NO: 95; (iv) V_H, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 84, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 96; (v) V_H, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 85, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 97; (vi) V_H, содержащий аминокислотную
10 последовательность SEQ ID NO: 86, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 99; (vii) V_H, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 81, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 100; (viii) V_H, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 87, и V_L, содержащий аминокислотную
15 последовательность SEQ ID NO: 101; (ix) V_H, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 88, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 102; (x) V_H, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 89, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 103; (xi) V_H, содержащий аминокислотную
20 последовательность SEQ ID NO: 90, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 104; или (xii) V_H, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 159, и V_L, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO: 95.

[0017] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или
25 его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl
Pseudomonas, содержащее: переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий
определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую
IHSVH (SEQ ID NO: 4) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных
замен; HC-CDR2, содержащую TIISGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16) или ее вариант,
30 содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую X₁X₂X₃X₄
(SEQ ID NO: 189) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где
X₁ представляет собой D, Y или N, X₂ представляет собой G или A, X₃ представляет собой
D или T, X₄ представляет собой S, A или T; и переменный домен легкой цепи (V_L),
содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1,
35 содержащую RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40) или ее вариант, содержащий примерно до 3
аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую HASTLES (SEQ ID NO: 54) или ее
вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую
LQAX1SLPHT (SEQ ID NO: 158) или ее вариант, содержащий примерно до 3

аминокислотных замен, где X_1 представляет собой N, D, Y, F, P, G, K, H, A, C, E, Q, R, S, T, V, W или L.

[0018] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с PsI *Pseudomonas*, содержащее: переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую IHSVH (SEQ ID NO: 4); HC-CDR2, содержащую TIISGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16); и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 165-169; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40); LC-CDR2, содержащую HASTLES (SEQ ID NO: 54); и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 76-78 и SEQ ID NO: 199-212.

[0019] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с PsI *Pseudomonas*, содержащее: (i) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (ii) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (iii) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-

CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; или (iv) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и VL содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[0020] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *PsI Pseudomonas*, содержащее: (i) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82, или ее вариант, имеющий по меньшей мере около 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 82, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 94; (ii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 105-110 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 105-110 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 94; (iii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 82, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 111-127 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере около любой из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 111-127; (iv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере

примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 113; (v) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 123; или (vi) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% , 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, при по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 116.

[0021] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую SSGDYWG (SEQ ID NO: 1) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую SIHNX₁GSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 213), или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой S, K или Q; и HC-CDR3, содержащую QFGSETYYX₁GIX₂P (SEQ ID NO: 190) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой N, S, V, T или P, X₂ представляет собой D, Y, C, H, S, R, A, E, G, K, W, V или Q; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RSSQSLLSX₁GYNYLD (SEQ ID NO: 184) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой N, A, V, F, R, G, H, Q, W или P; LC-CDR2, содержащую LGSNRAS (SEQ ID NO: 51) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую

MQALQTPX₁T (SEQ ID NO: 214), где X₁ представляет собой R или Y, или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен.

[0022] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую SSGDYWG (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:163-164; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 170-183 и SEQ ID NO: 185-188; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 191-198; LC-CDR2, содержащую LGSNRAS (SEQ ID NO: 51); и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 69.

[0023] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: (i) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (ii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (iii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и

V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; или (iv)

V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[0024] В одном из аспектов в настоящей заявке предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с *PsI*

Pseudomonas, содержащее: (i) V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или ее вариант, имеющий по меньшей мере около 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 79, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее

вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91; (ii) V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 128-139, SEQ ID NO: 149-151, SEQ ID NO: 154-155 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно

90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 128-139, SEQ ID NO: 149-151, SEQ ID NO: 154-155, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или

ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91; (iii) V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность

последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 151, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 140-148 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере около любой из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность

последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 151, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 140-148 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере около любой из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность

- последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 140-148; (iv) V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 152-153, SEQ ID NO: 156-157 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 152-153, SEQ ID NO: 156-157, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 143; или (v) V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 151, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно на 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98.
- 5 [0025] В некоторых вариантах осуществления предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, конкурируя с любым из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предложено выделенное антитело или его антигенсвязывающий
- 10 фрагмент, которое специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, которое специфически связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, описанных выше.
- 15 [0026] В некоторых вариантах осуществления любое из выделенных антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, описанных выше, содержит Fc-фрагмент. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, представляет собой полноразмерное антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*,
- 20 представляет собой полноразмерное антитело IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, является химерным, человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело или его
- 25
- 30
- 35

антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, представляет собой антигенсвязывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab)'2, Fab'-SH, одноцепочечный Fv (scFv), Fv фрагмент, dAb, Fd или диатело.

[0027] В некоторых вариантах осуществления предложена выделенная(ые) молекула(ы)

5 нуклеиновой кислоты, которая кодирует любое из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предложен вектор, содержащий любую из молекул нуклеиновой кислоты, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предложена клетка-хозяин, содержащая любое из выделенных антител или их
10 антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, описанных выше, любую из молекул нуклеиновой кислоты, описанных выше, или любой из векторов, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения выделенного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, включающий: а)
15 культивирование любой из клеток-хозяев, описанных выше, в условиях, эффективных для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*; и б) получение из клетки-хозяина экспрессируемого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*.

20 **[0028]** В некоторых вариантах осуществления предложен способ предотвращения или лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, описанных выше, или фармацевтической композиции, содержащей
25 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas* в соответствии с любым из вариантов, описанных выше, или фармацевтической композиции, содержащей антитело или его
30 антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, в получении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой патогенную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию. В некоторых вариантах
35 осуществления бактерия представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние включает один или более симптомов, вызванных инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. В некоторых вариантах осуществления симптом включает один или более из следующих симптомов: лихорадка,

озноб, усталость, боль в мышцах и суставах, отек суставов, головная боль, диарея, кожная сыпь, гной в ранах, бактериемия, острая пневмония или внутрибрюшинная инфекция.

[0029] В некоторых вариантах осуществления в соответствии с любым из способов лечения, описанных выше, способ дополнительно включает введение одного или более терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из терапевтических средств представляет собой антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой один или более из имипенема, тобрамицина, цiproфлоксацина, меропенема или азтреонама.

[0030] Также предложены фармацевтические композиции, наборы и изделия, содержащие любое из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, нуклеиновых кислот, векторов, выделенных клеток-хозяев, описанных выше.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0031] На фиг. 1A и 1B показана способность антител к Psl ингибировать клеточное прикрепление *P. aeruginosa* к клеткам A549 по сравнению с эталонным антителом Wapг-001 или Cam-003. На фиг. 1C и 1D представлена способность антител к Psl стимулировать ОРК *P. aeruginosa* по сравнению с эталонным антителом Wapг-001 или Cam-003.

[0032] На фиг. 2A-2D показана способность антител к Psl P59, 7H9, 3F12, 2A2 и 6G7 блокировать прикрепление различных штаммов *P. aeruginosa* O1-52/66, O6-57/66, O16-177/81, или O2-53/66 к клеткам A549.

[0033] На фиг. 3A-3D показана способность антител к Psl P59, 7H9 и 3F12 стимулировать ОРК различных штаммов O6-57/66, O16-177/81, O1-52/66 или O2-53/66 по сравнению с эталонным антителом psl0096.

[0034] На фиг. 4A-4D показана способность варианта антитела к Psl P59-m21 или 7H9-m23 блокировать прикрепление различных штаммов *P. aeruginosa* O1-52/66, O2-53/66, O6-57/66 или O16-177/81 к клеткам A549.

[0035] На фиг. 5A-5D продемонстрирована способность варианта антитела к Psl P59-m21 или 7H9-m23 стимулировать ОРК различных штаммов O1-52/66, O16-177/81, O6-57/66 или O2-53/66 по сравнению с эталонным антителом psl0096.

[0036] На Фиг. 6A-6B показана специфичность связывания антител к Psl 3F12, 7H9-m23 и P59-m21 со штаммом WFPA800 или штаммом WFPA801, измеренная посредством ELISA.

[0037] На Фиг. 7 показана перекрестная реактивность антител к Psl 3F12, 7H9-m23 и P59-m21 в отношении частиц почкующегося вируса (BV) по сравнению с эталонным антителом psl0096.

[0038] На фиг. 8 показана способность антител к Psl 3F12, 7H9-m23 и P59-m21 в разных дозах ингибировать образование биопленки *P. aeruginosa* по сравнению с эталонным антителом psl0096.

[0039] На фиг. 9А показана способность антитела к Psl P59 в дозе 15 мг/кг массы тела мыши улучшать выживаемость в мышинной модели бактериемии при инокуляции двойной летальной дозы ($2 \times LD_{90}$) *P. aeruginosa* по сравнению с эталонным антителом Cam-003.

[0040] На фиг. 9В показана способность антитела к Psl P59, 1D10, 7H9, 2A2, или 6G7 в дозе 10 мг/кг массы тела мыши улучшать выживаемость в мышинной модели бактериемии при инокуляции тройной летальной дозы ($3 \times LD_{90}$) *P. aeruginosa* по сравнению с эталонным антителом Cam-003.

[0041] На фиг. 9С показана способность антитела к Psl 3F12 или 7H9 в дозе 10 мг/кг массы тела мыши улучшать выживаемость в мышинной модели бактериемии при инокуляции 4-кратной летальной дозы ($4 \times LD_{90}$) *P. aeruginosa* по сравнению с эталонным антителом psl0096.

[0042] На фиг. 9D продемонстрирована способность варианта антитела к Psl 7H9-m23, 7H9-m24, 7H9-m25, 3F12-m01 или P59-m21 в дозе 10 мг/кг массы тела мыши улучшать выживаемость в мышинной модели бактериемии мыши при инокуляции четырехкратной летальной дозы ($4 \times LD_{90}$) *P. aeruginosa*.

[0043] На фиг. 10 продемонстрирована способность варианта антитела к Psl 3F12-m01, 7H9-m24 или P59-m21 снижать бактериальную нагрузку на органы в легких, селезенке и почках.

[0044] На фиг. 11 продемонстрирована способность антитела к Psl 3F12 улучшать выживаемость в мышинной модели внутрибрюшинной инфекции, отдельно или в комбинации с антибиотиками меропенемом (MEM), тобрамицином (TOB) или ципрофлоксацином (CIP).

[0045] На фиг. 12 представлены фармакокинетические профили у крыс для антител к Psl 3F12, 7H9-m23, P59-m21 и эталонного антитела psl0096 при внутривенном введении в дозе 3 мг/кг.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ЗАЯВКИ

[0046] В одном из аспектов настоящая заявка относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*. Используя комбинацию селекции фаговых библиотек scFv, созреваания аффинности и надлежащим образом разработанных биохимических и биологических анализов, авторы настоящего изобретения идентифицировали молекулы сильнодействующих антител, которые специфически связываются с Psl, которые ингибируют присоединение *Pseudomonas aeruginosa* к клеткам A549 и способствуют ОРК *Pseudomonas aeruginosa*, и обеспечивают как терапевтическую, так и профилактическую защиту *in vivo* от *Pseudomonas aeruginosa*.

[0047] Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, предложенные в настоящей заявке, включают, например, полноразмерные антитела к Psl, scFv к Psl, Fc-слитые белки к Psl, мультиспецифические (такие как биспецифические) антитела к Psl, иммуноконъюгаты к Psl и т.п.

[0048] Некоторые варианты осуществления включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, имеющие специфические последовательности, и антитела, которые конкурируют или связываются с тем же эпитопом, что и такие антитела или антигенсвязывающие фрагменты.

[0049] Также предложены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с Psl *Pseudomonas*, композиции, содержащие антитела к Psl, и способы получения и применения антител к Psl.

Определения

[0050] Используемый в контексте данного документа термин «лечение» или «лечить» представляет собой подход для получения благоприятных или требуемых результатов, включая клинические результаты. Для целей данной заявки благоприятные или требуемые клинические результаты включают, среди прочего, одно или более из следующего: облегчение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания, уменьшение распространенности заболевания, стабилизацию заболевания (например, предотвращение или отсрочивание ухудшения заболевания), предотвращение или отсрочивание распространения (например, системного распространения патогена) заболевания, предотвращение или отсрочивание рецидива заболевания, отсрочивание или замедление прогрессирования заболевания, облегчение болезненного состояния, обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания, снижение дозы одного или более других препаратов, необходимых для лечения заболевания, отсрочивание прогрессирования заболевания, повышение или улучшение качества жизни, увеличение массы тела и/или продление жизни. Под «лечением» также подразумевается уменьшение патологических последствий инфекции (таких как, например, лизис или некроз клеток-хозяев). Способы согласно данной заявке предусматривают любой один или более из этих аспектов лечения.

[0051] Термин «предотвращать» и подобные слова, такие как «предотвращенный», «предотвращение», «профилактика» и т. д., указывают на подход к предотвращению, ингибированию или снижению вероятности возникновения или рецидива заболевания или состояния, например, патогенной инфекции. Это также относится к отсрочке возникновения или рецидива заболевания или состояния или к отсрочке возникновения

или рецидива симптомов заболевания или состояния. Используемый в данном документе термин «предотвращение» и подобные слова также включают снижение интенсивности, эффекта, симптомов и/или нагрузки заболевания или состояния до возникновения или рецидива заболевания или состояния. Используемый в данном документе термин

5 «предотвращение» и подобные слова также включают снижение риска и восприимчивости к возникновению или рецидиву заболевания или состояния, например, патогенной инфекции.

[0052] Термин «антитело» включает полноразмерные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Полноразмерное антитело содержит две тяжелые цепи

10 и две легкие цепи. Вариабельные области легкой и тяжелой цепей отвечают за связывание антигена. Вариабельные области в обеих цепях обычно содержат три петли с высокой вариабельностью, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR) (CDR легкой цепи (LC), включая LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, CDR тяжелой цепи (HC), включая HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3). Границы CDR для антител и

15 антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, могут быть определены или идентифицированы в соответствии с соглашениями Kabat, Chothia или Al-(Al-Lazikani 1997; Chothia 1985; Chothia 1987; Chothia 1989; Kabat 1987; Kabat 1991). Три CDR тяжелой или легкой цепей расположены между фланкирующими участками, известными как каркасные области (FR), которые являются более консервативными, чем

20 CDR, и образуют каркас для поддержки гипервариабельных петель. Константные области тяжелой и легкой цепей не участвуют в связывании антигена, но выполняют различные эффекторные функции. Антитела разделяют на классы, исходя из аминокислотной последовательности константной области их тяжелой цепи. Существует пять основных классов или изотипов антител - это IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, которые характеризуются

25 наличием тяжелых цепей α , δ , ϵ , γ и μ соответственно. Некоторые из основных классов антител делятся на подклассы, такие как IgG1 (тяжелая цепь $\gamma 1$), IgG2 (тяжелая цепь $\gamma 2$), IgG3 (тяжелая цепь $\gamma 3$), IgG4 (тяжелая цепь $\gamma 4$), IgA1 (тяжелая цепь $\alpha 1$) или IgA2 (тяжелая цепь $\alpha 2$).

[0053] Термин «антигенсвязывающий фрагмент», используемый в данном документе,

30 включает фрагмент антитела, включающий, например, диатело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv фрагмент, стабилизированный дисульфидом Fv фрагмент (dsFv), а (dsFv)₂, биспецифический dsFv (dsFv-dsFv'), стабилизированное дисульфидом диатело (ds диатело), одноцепочечный Fv (scFv), димер scFv (бивалентное диатело), мультиспецифическое антитело, образованное из части антитела, содержащего одну или

35 более CDR, верблюжье однодоменное антитело, нанотело, доменное антитело, двухвалентное доменное антитело или любые другие фрагменты антител, которые связываются с антигеном, но не содержат полной структуры антитела. Антигенсвязывающий фрагмент также включает слитый белок, содержащий фрагмент

антитела, описанный выше. Антигенсвязывающий фрагмент способен связываться с тем же антигеном, с которым связывается исходное антитело или фрагмент исходного антитела (например, исходный scFv). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент может содержать одну или более CDR конкретного человеческого антитела, привитых к каркасной области одного или более других человеческих антител.

[0054] Термин «эпитоп», используемый в настоящем документе, относится к конкретной группе атомов или аминокислот на антигене, с которой связывается антитело или часть антитела. Два антитела или фрагменты антител могут связывать один и тот же эпитоп в пределах антигена, если они демонстрируют конкурентное связывание с антигеном.

[0055] Используемый в контексте данного документа термин первое антитело «конкурирует» за связывание целевого Psl со вторым антителом, когда первое антитело ингибирует связывание целевого Psl со вторым антителом по меньшей мере примерно на 50% (например, по меньшей мере примерно в любом из 55 %, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) в присутствии эквимольной концентрации первого антитела или наоборот. Высокопроизводительный процесс «сортировки» антител на основе их перекрестной конкуренции описан в публикации PCT № WO 03/48731.

[0056] Используемый в настоящем документе термин «специфически связывает», «специфически распознает» или «является специфичным в отношении» относится к измеримым и воспроизводимым взаимодействиям, таким как связывание между мишенью и антителом, которое определяет наличие мишени в присутствии гетерогенной популяции молекул, включая биологические молекулы. Например, антитело, которое специфически распознает мишень (которая может быть эпитопом), представляет собой антитело, которое связывается с этой мишенью с большей аффинностью, авидностью, легче и/или с большей продолжительностью, чем с другими мишенями. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое специфически распознает антиген, реагирует с одной или более антигенными детерминантами антигена с аффинностью связывания, которая по меньшей мере примерно в 10 раз превышает его аффинность связывания с другими мишенями.

[0057] «Выделенное» антитело к Psl, используемое в настоящем документе, относится к антителу к Psl, которое (1) не ассоциировано с белками, встречающимися в природе, (2) не связано с другими белками из того же источника, (3) экспрессируется клеткой другого вида или (4) не встречается в природе.

[0058] Термин «выделенная нуклеиновая кислота», используемый в данном документе, означает нуклеиновую кислоту геномного, кДНК или синтетического происхождения, или некоторую их комбинацию, при этом в силу своего происхождения «выделенная нуклеиновая кислота» (1) не ассоциирована со всеми или частью полинуклеотида, в котором «выделенная нуклеиновая кислота» встречается в природе, (2) функционально

связана с полинуклеотидом, с которым она не связана в природе, или (3) не встречается в природе как часть большей последовательности.

[0059] Используемый в контексте данного документа термин «CDR» или «область, определяющая комплементарность», предназначен для обозначения несмежных антигенсвязывающих сайтов, обнаруживаемых в вариабельной области полипептидов как тяжелой, так и легкой цепи. Данные конкретные области были описаны Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991); Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); Al-Lazikani B. et al., J. Mol. Biol., 273: 927-948 (1997); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996); Abhinandan and Martin, Mol. Immunol., 45: 3832-3839 (2008); Lefranc M.P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27: 55-77 (2003); и Honegger and Plückthun, J. Mol. Biol., 309:657-670 (2001), где определения включают перекрывание или подмножества аминокислотных остатков при сравнении друг с другом. Тем не менее, подразумевается, что применение любого из определений для обозначения CDR антитела или привитых антител или их вариантов находится в пределах объема термина, как определяется и применяется в данном документе. Соответствующие аминокислотные остатки, которые охватываются CDR, как определено согласно каждой из упомянутых выше ссылок, приведены ниже в таблице 1 для сравнения. Точное число остатков, которые охватываются конкретным CDR, будет варьировать в зависимости от последовательности и размера CDR. Специалисты в данной области могут обычным образом определить, какие остатки составляют конкретный CDR, с учетом аминокислотной последовательности вариабельной области антитела. Алгоритмы и интерфейсы прогнозирования CDR известны в данной области техники, включая, например, Martin, Mol. Immunol., 45: 3832-3839 (2008); Ehrenmann F. et al., Nucleic Acids Res., 38: D301-D307 (2010); и Adolf-Bryfogle J. et al., Nucleic Acids Res., 43: D432-D438 (2015). Содержание ссылок, цитируемых в данном абзаце, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки для использования в настоящей заявке и для возможного включения в один или несколько пунктов формулы изобретения.

ТАБЛИЦА 1: ОПРЕДЕЛЕНИЯ CDR

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³	IMGT ⁴	АНО ⁵
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35	27-38	25-40
V _H CDR2	50-65	53-55	47-58	56-65	58-77
V _H CDR3	95-102	96-101	93-101	105-117	109-137
V _L CDR1	24-34	26-32	30-36	27-38	25-40
V _L CDR2	50-56	50-52	46-55	56-65	58-77
V _L CDR3	89-97	91-96	89-96	105-117	109-137

¹ Нумерация остатков в соответствии с номенклатурой Kabat et al., см. выше

² Нумерация остатков в соответствии с номенклатурой Chothia et al., см. выше

³ Нумерация остатков в соответствии с номенклатурой MacCallum *et al.*, см. выше

⁴ Нумерация остатков в соответствии с номенклатурой Lefranc *et al.*, см. выше

⁵ Нумерация остатков в соответствии с номенклатурой Honegger и Plückthun *et al.*, см. выше

5 **[0060]** Термин «химерные антитела» обозначает антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих из определенного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, в то время как оставшая часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих из
10 другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты таких антител, если они проявляют биологическую активность согласно данной заявке (см. патент США No. 4,816,567; и Morrison *et al.*, Труды Национальной академии наук США, 81:6851-6855 (1984)).

[0061] «Fv» - это минимальный фрагмент антитела, который содержит полный сайт
15 распознавания и связывания антигенов. Этот фрагмент состоит из димера домена переменной области тяжелой цепи и домена переменной области легкой цепи, находящихся в прочной нековалентной связи. В результате укладки этих двух доменов образуются шесть гиперпеременных петель (по 3 петли из тяжелой и легкой цепи), которые предоставляют аминокислотные остатки для связывания антигена и придают
20 антителу антигенсвязывающую специфичность. Однако даже один переменный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфичных в отношении антигена) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и с более низкой аффинностью, чем весь сайт связывания.

[0062] «Одноцепочечные Fv», также сокращенно обозначаемые как «sFv» или «scFv»,
25 представляют собой фрагменты антител, которые содержат V_H и V_L домены антител, соединенные в одну полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления полипептид scFv дополнительно содержит полипептидный линкер между V_H и V_L доменами, который позволяет scFv образовывать требуемую структуру для связывания антигена. Для обзора scFv см. Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol.
30 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, Нью-Йорк, стр. 269-315 (1994).

[0063] Термин «диатела» относится к небольшим фрагментам антител, полученным путем конструирования scFv фрагментов (см. предыдущий абзац), обычно с короткими линкерами (например, от примерно 5 до примерно 10 остатков) между V_H и V_L доменами, так что достигается межцепочечное, но не внутрицепочечное спаривание V доменов, что
35 приводит к образованию бивалентного фрагмента, т.е. фрагмента, имеющего два антигенсвязывающих сайта. Биспецифические диатела представляют собой гетеродимеры двух «крестоверных» scFv фрагментов, в которых V_H и V_L домены двух антител присутствуют на разных полипептидных цепях. Диатела более полно описаны,

например, в EP 404,097; WO 93/11161; и Hollinger et al., Труды Национальной академии наук США, 90:6444-6448 (1993).

[0064] «Гуманизированные» формы нечеловеческих антител (например, антител грызунов) представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого антитела. По большей части гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулины человека (антитело-реципиент), в которых остатки из гипервариабельной области (HVR) реципиента заменены остатками из гипервариабельной области нечеловеческого вида (антитело-донор), такого как мышь, крыса, кролик или примат, не являющийся человеком, обладающими требуемой специфичностью, аффинностью и функциональными возможностями антитела. В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) иммуноглобулина человека заменяются соответствующими остатками нечеловеческого происхождения. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не обнаруживаются в антителе-реципиенте или антителе-доноре. Эти модификации вносятся для дальнейшего улучшения характеристик антител. Как правило, гуманизированное антитело будет содержать по существу по меньшей мере один, а обычно два вариабельных домена, в которых все или по существу все гипервариабельные петли соответствуют петлям иммуноглобулина нечеловеческого происхождения, а все или практически все FR являются FR с последовательностью иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело необязательно также будет содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, иммуноглобулина человека. Дополнительные подробности см. в Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992).

[0065] «Процент (%) идентичности аминокислотных последовательностей» или «гомология» по отношению к последовательностям полипептида и антитела, идентифицированным в данном документе, определяется как процентная доля аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в сравниваемом полипептиде, после выравнивания последовательностей с учетом любых консервативных замен как части идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислотных последовательностей может быть достигнуто различными способами, известными специалистам в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN, Megalign (DNASTAR) или MUSCLE. Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Однако для целей настоящего документа значения

% идентичности аминокислотных последовательностей получают с использованием компьютерной программы для сравнения последовательностей MUSCLE (Edgar, R.C., *Nucleic Acids Research* 32(5):1792-1797, 2004; Edgar, R.C., *BMC Bioinformatics* 5(1):113, 2004).

- 5 **[0066]** Термины «Fc-рецептор» или «FcR» используются для описания рецептора, который связывается с Fc-областью антитела. В некоторых вариантах осуществления FcR по изобретению представляет собой рецептор, который связывает антитело IgG (рецептор γ) и включает рецепторы подклассов Fc γ RI, Fc γ RII, and Fc γ RIII, включая аллельные варианты и альтернативно-сплайсированные формы этих рецепторов.
- 10 Рецепторы Fc γ RII включают Fc γ RIIA («активирующий рецептор») и Fc γ RIIB («ингибирующий рецептор»), которые имеют сходные аминокислотные последовательности, отличающиеся, прежде всего, своими цитоплазматическими доменами. Активирующий рецептор Fc γ RIIA содержит иммунорецепторный активирующий мотив на основе тирозина (ITAM) в своем цитоплазматическом домене.
- 15 Ингибирующий рецептор Fc γ RIIB содержит иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) в своем цитоплазматическом домене (см. обзор M. in Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). Данный термин включает аллотипы, такие как аллотипы Fc γ RIIA-Phe158, Fc γ RIIA-Val158, Fc γ RIIA-R131 и/или Fc γ RIIA-H131. FcR рассмотрены в Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); и de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995). Другие FcR, включая те, которые будут идентифицированы в будущем, охватываются в данном документе термином «FcR». Этот термин также включает неонатальный рецептор FcRn, который отвечает за перенос материнских IgG к плоду (Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587 (1976) and Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)).
- 25 **[0067]** Термин «FcRn» относится к неонатальному Fc-рецептору (FcRn). FcRn схож по структуре с главным комплексом гистосовместимости (MHC) и состоит из α -цепи, нековалентно связанной с β 2-микроглобулином. Многочисленные функции неонатального Fc-рецептора FcRn рассмотрены в Ghetie and Ward (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18, 739-766. FcRn играет роль в пассивной доставке IgG иммуноглобулинов от матери к ребенку и
- 30 регуляции уровней IgG в сыворотке. FcRn может действовать как рецептор реутилизации, связывая и транспортируя подвергнутые пиноцитозу IgG в интактной форме как внутри, так и между клетками, и спасая их от пути деградации по умолчанию.
- [0068]** «CH1-домен» Fc-области IgG человека обычно относится к области примерно от 118 аминокислоты до 215 аминокислоты (система нумерации EC).
- 35 **[0069]** «Шарнирная область» обычно определяется как участок от Glu216 до Pro230 IgG1 человека (Burton, *Molec. Immunol.* 22:161-206 (1985)). Шарнирные области других изотипов IgG могут быть выровнены с последовательностью IgG1 путем размещения

первого и последнего остатков цистеина, образующих связи S-S между тяжелыми цепями, в одних и тех же положениях.

[0070] «CH2-домен» Fc-области IgG человека обычно распространяется примерно от 231 аминокислоты до 340 аминокислоты. CH2-домен уникален тем, что он не связан тесно с другим доменом. Вместо этого две N-связанные разветвленные углеводные цепи расположены между двумя CH2 доменами интактной нативной молекулы IgG. Было высказано предположение, что углевод может обеспечить замену для спаривания доменов и помочь стабилизировать CH2-домен. Burton, *Molec Immunol.* 22:161-206 (1985).

[0071] «CH3-домен» включает участок с остатками от C-конца до CH2 домена в Fc-области (т.е. примерно от аминокислотного остатка 341 до C-конца последовательности антитела, обычно на аминокислотном остатке 446 или 447 IgG).

[0072] «Функциональный Fc-фрагмент» обладает «эффекторной функцией» нативной последовательности Fc-области. Примеры «эффекторных функций» включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность (CDC); связывание Fc-рецептора; антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; понижающую регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, рецептора В-клеток; BCR) и т. д. Такие эффекторные функции обычно требуют объединения Fc-области со связывающим доменом (например, варибельным доменом антитела) и могут быть оценены с использованием различных анализов, известных в данной области.

[0073] Антитело с вариантной Fc IgG с «измененной» аффинностью связывания FcR или ADCC активностью представляет собой антитело, которое обладает повышенной или сниженной активностью связывания FcR (например, FcγR или FcRn) и/или ADCC активностью по сравнению с исходным полипептидом или полипептидом, содержащим нативную последовательность Fc-области. Вариант Fc, который «демонстрирует повышенное связывание» с FcR, связывает по меньшей мере один FcR с большей аффинностью (например, более низким кажущимся значением Kd или IC₅₀), чем исходный полипептид или Fc IgG с нативной последовательностью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления улучшение связывания по сравнению с исходным полипептидом является примерно трехкратным, например примерно в 5, 10, 25, 50, 60, 100, 150, 200 или до 500 раз, или улучшением связывания на примерно 25%-1000%. Вариант полипептида, который «демонстрирует пониженное связывание» с FcR, связывает по меньшей мере один FcR со сниженной аффинностью (например, с более высоким кажущимся значением Kd или более высоким значением IC₅₀), чем исходный полипептид. Снижение связывания по сравнению с исходным полипептидом может составлять около 40% или более.

[0074] Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» или «ADCC» относится к форме цитотоксичности, при которой секретируемый Ig, связанный с Fc-рецепторами (FcR), присутствующими на определенных цитотоксических клетках

(например, естественных клетках-киллерах (NK), нейтрофилах и макрофагах), позволяет данным цитотоксическим эффекторным клеткам специфически связываться с клеткой-мишенью, несущей антиген, и впоследствии уничтожать данную клетку-мишень цитотоксинами. Антитела «вооружают» цитотоксические клетки и необходимы для такого уничтожения. Первичные клетки для опосредования ADCC, NK-клетки, экспрессируют только FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Экспрессия FcR на гемопоэтических клетках кратко изложена в таблице 3 на странице 464 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). Для оценки ADCC-активности целевой молекулы можно провести анализ ADCC *in vitro*, такой как описанный в патенте США № 5500362 или 5821337. Полезные эффекторные клетки для таких анализов включают моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) и естественные клетки-киллеры (NK). В альтернативном или дополнительном варианте ADCC активность целевой молекулы может быть оценена *in vivo*, например, на животной модели, такой как модель, раскрытая в Clynes *et al. PNAS (США)* 95:652-656 (1998).

[0075] Полипептид, содержащий вариантную Fc-область, который «проявляет повышенную ADCC» или опосредует ADCC в присутствии эффекторных клеток человека более эффективно, чем полипептид, содержащий Fc IgG дикого типа, или исходный полипептид, представляет собой полипептид, который *in vitro* или *in vivo* по существу более эффективен в опосредовании ADCC, когда количества полипептида с вариантной Fc-областью и полипептида с Fc-областью дикого типа (или исходного полипептида) в анализе по существу одинаковы. Как правило, такие варианты будут идентифицированы с использованием любого *in vitro* анализа ADCC, известного в данной области, такого как анализы или способы определения активности ADCC, например, на животной модели и т. д. В некоторых вариантах осуществления вариант более эффективен в опосредовании ADCC, чем Fc дикого типа (или исходный полипептид) примерно в 5-100 раз, например, в 25-50 раз.

[0076] «Комплементзависимая цитотоксичность» или «CDC» относится к лизису клетки-мишени в присутствии комплемента. Активация классического пути комплемента инициируется связыванием первого компонента системы комплемента (C1q) с антителами (соответствующего подкласса), которые связаны с родственным им антигеном. Для оценки активации комплемента можно провести анализ CDC, например, как описано в Gazzano-Santoro *et al., J. Immunol. Methods* 202:163 (1996). Варианты полипептидов с измененными аминокислотными последовательностями Fc-области и повышенной или пониженной способностью связывания C1q описаны в патенте США № 6194551B1 и WO 99/51642. Содержание данных патентных публикаций конкретно включено в данный документ посредством ссылки. См. также Idusogie *et al. J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

[0077] Если не указано иное, «нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность» включает все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и которые кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Фраза «нуклеотидная последовательность, которая кодирует белок или РНК», может также включать интроны в той степени, что нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, может в некоторых вариантах содержать интрон(ы).

[0078] Термин «функционально связанный» относится к функциональной связи между регуляторной последовательностью и гетерологичной последовательностью нуклеиновой кислоты, приводящей к экспрессии последней. Например, первая последовательность нуклеиновой кислоты функционально связана со второй последовательностью нуклеиновой кислоты, когда первая последовательность нуклеиновой кислоты находится в функциональной взаимосвязи со второй последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если промотор влияет на транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности. Как правило, функционально связанные последовательности ДНК являются непрерывными и, при необходимости, предназначены для соединения двух областей, кодирующих белок, в одной и той же рамке считывания.

[0079] Гомологичный» относится к сходству последовательностей или идентичности последовательностей между двумя полипептидами или между двумя молекулами нуклеиновых кислот. Когда положение в обеих сравниваемых последовательностях занимает одна и та же мономерная субъединица основание или аминокислота, *например*, если положение в каждой из двух молекул ДНК занимает аденин, то молекулы гомологичны в данном положении. Процент гомологии между двумя последовательностями является функцией от числа совпадающих или гомологичных позиций между двумя последовательностями, деленного на число сравниваемых позиций, умноженного на 100. Например, если 6 из 10 позиций в двух последовательностях совпадают или гомологичны, то эти две последовательности гомологичны на 60%. Например, последовательности ДНК ATTGCC и TATGGC имеют 50% гомологии. Как правило, сравнение проводится, когда две последовательности выравниваются для получения максимальной гомологии.

[0080] «Эффективное количество» антитела к Psl или композиции, раскрытых в настоящем документе, представляет собой количество, достаточное для выполнения конкретно указанной цели. «Эффективное количество» может быть определено эмпирически и известными методами, относящимися к указанной цели.

[0081] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству антитела к Psl или композиции, как раскрыто в настоящем документе, которое является эффективным для «лечения» заболевания или расстройства у индивидуума. В случае

инфекции *P. aeruginosa* терапевтически эффективное количество антитела к Psl или композиции, раскрытых в настоящем документе, может снижать количество инфицированных клеток; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) распространение инфекции; и/или облегчать до некоторой степени один или более симптомов, связанных с инфекцией. В той мере, в которой антитело к Psl или композиция, раскрытые в настоящем описании, могут предотвращать рост *P. aeruginosa* и/или уничтожать *P. aeruginosa* при инфекции, анти-Psl может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое ингибирует инфекцию у пациента. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое полностью уничтожает инфекцию у пациента.

[0082] Используемый в контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически совместимый» означает вещество, которое не является биологически или иным образом нежелательным, например, вещество может быть включено в фармацевтическую композицию, вводимую пациенту, не вызывая каких-либо значительных нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов композиции, в которой оно содержится. Фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества предпочтительно соответствуют требуемым стандартам токсикологических и производственных испытаний и/или включены в Руководство по неактивным ингредиентам, подготовленное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

[0083] Следует понимать, что варианты осуществления заявки, описанные в настоящем документе, включают варианты «состоящий из» и/или «по существу состоящий из».

[0084] Ссылка на «примерно» относительно значения или параметра в данном документе включает (и описывает) варианты, которые относятся к данному значению или параметру как таковому. Например, описание, относящееся к «примерно X», включает в себя описание «X».

[0085] Используемая в данном документе частица «не» относительно значения или параметра обычно означает и описывает «отличное» значение или параметр. Например, способ не используется для лечения инфекции типа X, что означает, что способ используется для лечения инфекций других типов, отличных от X.

[0086] Используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «а», «или» и «the» включают объекты во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

Антитела к Psl

[0087] В одном аспекте в настоящей заявке предложены антитела к Psl, которые специфически связываются с Psl. Антитела к Psl включают, но не ограничиваются ими, гуманизированные антитела, химерные антитела, мышинные антитела, человеческие антитела и антитела, содержащие определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи и/или легкой цепи, описанные в настоящем документе. В одном аспекте в настоящей заявке предложены выделенные антитела, которые связываются с Psl. Рассматриваемые антитела к Psl включают, например, полноразмерные антитела к Psl (например, полноразмерные IgG1, IgG2 или IgG4), scFv к Psl, мультиспецифические (такие как биспецифические) антитела к Psl, анти-Psl иммуноконъюгаты и т.п. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl представляет собой Fab, Fab', F(ab)'₂, Fab'-SH, одноцепочечный Fv (scFv), Fv фрагмент, dAb, Fd, или диатело. В некоторых вариантах осуществления указание на антитело, которое специфически связывается с Psl, означает, что антитело связывается с Psl с аффинностью, которая по меньшей мере примерно в 10 раз (включая, например, по меньшей мере примерно любое из значений 10, 10², 10³, 10⁴, 10⁵, 10⁶, или 10⁷) больше его аффинности связывания к объекту, который не является мишенью. В некоторых вариантах осуществления объект, который не является мишенью, представляет собой антиген, который не является Psl. Аффинность связывания можно определить способами, известными в данной области, такими как ELISA, метод анализа сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) или радиоиммунный анализ (RIA). K_d можно определять способами, известными в данной области, такими как поверхностный плазмонный резонанс (SPR) или биослойная интерферометрия (BLI).

[0088] В некоторых аспектах антитело к Psl или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, (a) способствует, опосредует или усиливает опсонофагоцитирующее уничтожение (ОПК) *P. aeruginosa* и/или (b) ингибирует присоединение *P. aeruginosa* к эпителиальным клеткам.

[0089] Хотя антитела к Psl, содержащие человеческие последовательности (например, последовательности переменных доменов тяжелой и легкой цепей человека, содержащие последовательности CDR человека), широко обсуждаются в настоящем документе, также рассмотрены антитела к Psl нечеловеческого происхождения. В некоторых вариантах осуществления нечеловеческие антитела к Psl содержат последовательности CDR человеческого антитела к Psl, как описано в настоящем документе, и нечеловеческие каркасные последовательности. Нечеловеческие каркасные последовательности включают в некоторых вариантах осуществления любую последовательность, которую можно использовать для создания синтетических переменных доменов тяжелой и/или легкой цепи с использованием одной или нескольких последовательностей CDR человека, как описано в настоящем документе, включая, например, млекопитающих, например, мышь, крысу, кролика, свинью, крупный

рогатый скот (например, корова, бык, буйвол), оленя, овцу, козу, курицу, кошку, собаку, хорька, примата (например, мартышка, макака-резус) и т.д. В некоторых вариантах осуществления нечеловеческое антитело к Psl включает антитело к Psl, полученное путем прививки одной или более последовательностей CDR человека, как описано в настоящем документе, на каркасную последовательность нечеловеческого происхождения (например, на мышиную или куриную каркасную последовательность).

[0090] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl, описанное в настоящем документе, специфически распознает эпитоп Psl в *Pseudomonas*. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl обладает специфичностью в отношении Psl *Pseudomonas* и не проявляет перекрестную реактивность с другими типами белка.

[0091] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи антитела и константную область легкой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG представляет собой IgG человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 160. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 161. В некоторых вариантах осуществления анти-Psl содержит константную область легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область легкой цепи каппа. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 162. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит переменный домен тяжелой цепи антитела и переменный домен легкой цепи антитела.

[0092] В одном аспекте в настоящей заявке предложено выделенное антитело к Psl, где указанное антитело к Psl содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12 или ее вариант, содержащий до примерно 3 (например, примерно любое из 1, 2 или 3) аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23 или ее вариант, содержащий до примерно 3 (например, примерно любое из 1, 2 или 3) аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34, или ее вариант, содержащий до примерно 3 (например, примерно любое из 1, 2 или 3) аминокислотных замен.

[0093] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR1), содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49 или ее вариант, содержащий до примерно 3 (например, примерно любое из 1, 2 или 3) аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61 или ее вариант, содержащий до примерно 3 (например, примерно любое из 1, 2 или 3) аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75 или ее вариант, содержащий до примерно 3 (например, примерно любое из 1, 2, или 3) аминокислотных замен.

[0094] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12, или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен.

[0095] В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены, описанные выше, ограничиваются «иллюстративными заменами», показанными в Таблице 8 настоящей заявки. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены ограничиваются «предпочтительными заменами», представленными в Таблице 8 настоящей заявки.

[0096] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34; и V_L , содержащий: LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75.

[0097] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80–81, 83–90, и 159; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104.

[0098] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит: (i) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (ii) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (iii) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (iv) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (v) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (vi) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (vii) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (viii) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; (ix) V_H ,

[illegible]

V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L ,
 5 содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (ix) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:
 10 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:
 15 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; (x) V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:
 20 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:
 25 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; или (xi)
 30 V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:
 35 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00101] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159 или ее
 35 вариант, имеющий по меньшей мере около 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно

90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90, и 159, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97, и 99-104.

[00102] В некоторых вариантах осуществления анти-Psl представляет собой полноразмерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константные домены IgG1. В некоторых вариантах осуществления IgG1 представляет собой IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константные домены IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG4 представляет собой IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи анти-Psl содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 160. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи анти-Psl содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 161. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи анти-Psl содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 162.

[00103] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 80, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 81, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 83, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 84, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 85, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 86, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 81, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 87, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 101. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 88, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO:

102. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 89, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 90, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 159, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 95.

[00104] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или его вариант, содержащий до примерно 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий: LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62 или его вариант, содержащий до примерно 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00105] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен указанных в HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00106] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO : 63.

[00107] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

[00108] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен указанных в HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00109] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и V_L, содержащий LC-

- CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO : 64. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO : 64.
- 15 **[00110]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.
- 20 **[00111]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен указанных в HC-CDR; и V_L ,

содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен указанных в LC-CDR.

- 5 **[00112]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66.

- 30 **[00113]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3

V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[00114] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[00115] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00116] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую

5 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3,

10 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую

15 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67.

[00117] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84 или ее вариант, имеющий по

20 меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую

25 из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3

30 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96.

[00118] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2,

35 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00119] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68.

[00120] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и V_L , содержащий

LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97.

[00121] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00122] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[00123] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L ,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99.

[00124] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00125] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71.

- 5 **[00126]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100.

- [00127]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00128]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 31, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72.

[00129] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

[00130] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00131] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3,

- содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73.
- [00132]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102.
- [00133]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, или его

вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00134] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

[00135] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах

осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

- 5 **[00136]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L ,
10 содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00137]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H ,
15 содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-
20 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную
25 последовательность SEQ ID NO: 34, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым
30 эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2,
35 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

[00138] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 или ее вариант, имеющий по

меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104.

[00139] В одном аспекте в настоящей заявке предложено выделенное антитело к Psl, где указанное антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую IHSVH (SEQ ID NO: 4), или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую TISSGTTTTYAQSFD (SEQ ID NO: 16) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую X₁X₂X₃X₄ (SEQ ID NO: 189) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой D, Y или N, X₂ представляет собой G или A, X₃ представляет собой D или T, X₄ представляет собой S, A или T; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую HASTLES (SEQ ID NO: 54) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую LQAX1SLPHT (SEQ ID NO: 158) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой N, D, Y, F, P, G, K, H, A, C, E, Q, R, S, T, V, W или L.

[00140] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 82, и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 105, и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 106, и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 107, и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 108, и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах

[illegible]

- CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 82, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 125. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 82, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 82, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 127. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 107, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 107, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H с SEQ ID NO: 107, и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L с SEQ ID NO: 116.
- 15 **[00141]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.
- 20 **[00142]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах
- 25
- 30
- 35

осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65.

[00143] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 82, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00144] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00145] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65.

[00146] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00147] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-

CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00148] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65.

[00149] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106; и V_L , содержащий

LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00150] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00151] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65.

[00152] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L ,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00153] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00154] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65.

- 5 **[00155]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

- [00156]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00157]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 168; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65.

[00158] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00159] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00160] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3,

- содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199.
- [00161]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111.
- [00162]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант,

содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00163] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200.

[00164] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах

осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112.

5 **[00165]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L ,
10 содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00166] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H ,
15 содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым
25 эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76.
30
35

[00167] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по

меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

[00168] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00169] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201.

[00170] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 114.

[00171] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00172] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202.

[00173] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115.

[00174] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00175] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78.

[00176] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116.

[00177] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00178] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203.

[00179] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую

из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117.

[00180] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00181] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204.

[00182] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118.

[00183] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00184] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205.

[00185] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119.

[00186] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00187] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206.

[00188] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120.

[00189] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00190] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207.

[00191] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий

LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121.

[00192] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00193] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208.

[00194] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L ,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122.

[00195] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00196] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77.

- 5 **[00197]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123.

- [00198]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00199]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209.

[00200] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124.

[00201] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 210, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00202] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3,

- содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 210. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 210. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 210.
- [00203]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125.
- [00204]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант,

содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00205] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78.

[00206] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126. В некоторых вариантах

осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126.

5 **[00207]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L ,
10 содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00208] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H ,
15 содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3,
20 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную
25 последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым
30 эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2,
35 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212.

[00209] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по

меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127.

[00210] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00211] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76.

[00212] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

[00213] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00214] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную

- последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77.
- 15 **[00215]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123.
- 25 **[00216]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.
- 30
- 35

[00217] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78.

[00218] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116.

[00219] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00220] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65.

[00221] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую

из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00222] В одном аспекте в настоящей заявке предложено выделенное антитело к Psl, где указанное антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую SSGDYWG (SEQ ID NO: 1) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую SIHNX₁GSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 213) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой S, K или Q; и HC-CDR3, содержащую QFGSETYYX₁GIX₂P (SEQ ID NO: 190) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой N, S, V, T или P, X₂ представляет собой D, Y, C, H, S, R, A, E, G, K, W, V или Q; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую RSSQSLLHSX₁GYNLYD (SEQ ID NO: 184), или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой N, A, V, F, R, G, H, Q, W или P; LC-CDR2, содержащий LGSNRAS (SEQ ID NO: 51) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащий MQALQTPX₁T (SEQ ID NO: 214), где X₁ представляет собой R или Y, или его вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен.

[00223] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00224] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых

вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00225] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00226] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-

CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00227] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00228] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128; и V_L , содержащий

LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00229] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00230] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00231] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L ,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00232] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00233] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

- 5 **[00234]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

- [00235]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00236]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 173; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00237] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00238] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00239] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00240] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00241] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, или его

вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00242] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00243] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах

осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

- 5 **[00244]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L ,
10 содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00245]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий:
15 HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым
25 эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.
30
35

[00246] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134 или ее вариант, имеющий по

меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00247] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00248] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00249] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00250] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00251] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00252] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00253] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00254] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00255] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00256] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00257] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00258] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую

из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00259] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00260] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00261] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00262] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00263] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, LC-CDR2, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00264] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140.

[00265] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00266] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00267] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141.

[00268] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

193, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00269] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий:

- 5 HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3,
- 10 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную
- 15 последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым
- 20 эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, LC-CDR2,
- 25 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00270] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%,

- 30 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит
- 35 V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий

LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142.

[00271] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00272] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00273] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L ,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

[00274] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00275] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

- 5 **[00276]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 144.

- [00277]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00278]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00279] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145.

[00280] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00281] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3,

- содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.
- [00282]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146.
- [00283]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его

вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00284] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00285] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147. В некоторых вариантах

осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147.

- 5 **[00286]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L ,
10 содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00287]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий:
15 HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3,
20 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную
25 последовательность SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым
30 эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2,
35 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00288] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132 или ее вариант, имеющий по

меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 132; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

[00289] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00290] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00291] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148.

[00292] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00293] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную

- последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.
- 15 **[00294]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.
- 25 **[00295]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00296] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00297] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00298] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00299] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00300] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую

из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00301] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00302] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00303] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

[00304] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00305] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00306] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

[00307] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00308] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00309] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

[00310] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00311] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий:

- 5 HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3,
- 10 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную
- 15 последовательность SEQ ID NO: 185; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым
- 20 эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2,
- 25 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00312] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%,

- 30 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит
- 35 V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154; и V_L , содержащий

LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00313] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00314] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00315] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L ,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00316] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00317] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

- 5 **[00318]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

- [00319]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

- [00320]** В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H, содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 188; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

[00321] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

[00322] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.

[00323] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое специфически конкурирует с антителом, содержащим V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к Psl, которое связывается с тем же самым эпитопом, что и антитело, содержащее V_H , содержащий: HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69.

[00324] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% (например, по меньшей мере примерно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L , содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98.

[00325] В некоторых вариантах осуществления конкурентные анализы можно использовать для идентификации моноклонального антитела, которое конкурирует с антителом к Psl, описанным в настоящем документе, за связывание с Psl. Конкурентные анализы можно использовать для определения того, связывают ли два антитела один и

- тот же эпитоп, распознавая идентичные или стерически перекрывающиеся эпитопы, или одно антитело конкурентно ингибирует связывание другого антитела с антигеном. В некоторых вариантах осуществления такое конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом, что и антитело, описанное в настоящем документе. Примеры конкурентных анализов включают, но не ограничиваются ими, рутинные анализы, такие как анализы, представленные в Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.). Подробные типичные способы картирования эпитопа, с которым связывается антитело, представлены в Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, N.J.). В некоторых вариантах осуществления считается, что два антитела связываются с одним и тем же эпитопом, если каждое из них блокирует связывание другого на 50% или более. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое конкурирует с антителом к Psl, описанным в настоящем документе, представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое антитело.
- [00326]** Иллюстративные последовательности антител к Psl представлены в таблицах 2 и 3, где нумерация CDR соответствует индексу EU по Kabat. Специалистам в данной области техники известно, что известно множество алгоритмов прогнозирования положений CDR и разграничения вариабельных областей тяжелой и легкой цепей антитела. Антитела к Psl, содержащие последовательности CDR, V_H и/или V_L из антител, описанных в настоящем документе, но основанные на алгоритмах прогнозирования, отличных от приведенных в качестве примеров в таблицах ниже, входят в объем настоящего изобретения.

Таблица 2. Иллюстративные CDR-последовательности антитела к Psl

Наименование	CDR H1	CDR H2	CDR H3
P59	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNQGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 13)	QFGSETYYTGIDP (SEQ ID NO: 24)
2A2	STSYWA (SEQ ID NO: 2)	TIYYDGYTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 14)	HDSGQQLINNWFDP (SEQ ID NO: 25)
6G7	SDSYWG (SEQ ID NO: 3)	TIYYDGTTFYNPSLRS (SEQ ID NO: 15)	HESGQQLVNNWFDP (SEQ ID NO: 26)
7H9	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
3F12	DYYWS (SEQ ID NO: 5)	YIHSSGSTDYNPSLKS (SEQ ID NO: 17)	AQGGSRRTLDY (SEQ ID NO: 28)
1D10	SDYWS (SEQ ID NO: 6)	YISDSGSTDYNPSLKS (SEQ ID NO: 18)	ATVTTSYFDY (SEQ ID NO: 29)
3G8	STSYW (SEQ ID NO: 7)	TIYYDGYTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 14)	HDSGQQLINNWFDP (SEQ ID NO: 25)
4D1	SGYYWS (SEQ ID NO: 8)	SIHHSGSTYYNPSLQS (SEQ ID NO: 19)	AEYYYESSGPLFDY (SEQ ID NO: 30)
8D10	SDSYWG (SEQ ID NO: 3)	TIYYDGTTFYNPSLRS (SEQ ID NO: 15)	HESGQQLVNNWFDP (SEQ ID NO: 26)

8H5	SGSYWWS (SEQ ID NO: 9)	FIHNNGYTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 20)	GETYESSGYDY (SEQ ID NO: 31)
4C1	SSDYWG (SEQ ID NO: 10)	SINYAGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 21)	QNTARGISTDF (SEQ ID NO: 32)
9C2	SSSSYWG (SEQ ID NO: 11)	SIYDDGTTFYNPSFKS (SEQ ID NO: 22)	TPYGDYASYFFDY (SEQ ID NO: 33)
P25	GTYVH (SEQ ID NO: 12)	WIDRNRGGTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 23)	DPG (SEQ ID NO: 34)
Наименование	CDR L1	CDR L2	CDR L3
P59	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
2A2	RASQSIGYYLN (SEQ ID NO: 38)	AASSLQS (SEQ ID NO: 52)	QQSYTIPYT (SEQ ID NO: 63)
6G7	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 39)	GASTRAT (SEQ ID NO: 53)	QQSGDSLVT (SEQ ID NO: 64)
7H9	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQANSLPHT (SEQ ID NO: 65)
3F12	RASQTISSYLN (SEQ ID NO: 41)	AASSLQS (SEQ ID NO: 52)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 66)
1D10	RASQGINRWLA (SEQ ID NO: 42)	ATSTLQS (SEQ ID NO: 55)	QQGYTLPT (SEQ ID NO: 67)
3G8	RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 43)	AASRLQS (SEQ ID NO: 56)	QQSFSVPIT (SEQ ID NO: 68)
4D1	QASQDISNSLN (SEQ ID NO: 44)	DASNLET (SEQ ID NO: 57)	QQSYTAPYT (SEQ ID NO: 70)
8D10	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 45)	TASNLQT (SEQ ID NO: 58)	QQSYDSPLT (SEQ ID NO: 71)
8H5	RASQSIGRYLN (SEQ ID NO: 46)	AASSLQS (SEQ ID NO: 52)	QQANSLPFT (SEQ ID NO: 72)
4C1	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 47)	GASSRAT (SEQ ID NO: 59)	QHYDNSLT (SEQ ID NO: 73)
9C2	KSSQSLLHSDGKTYLY (SEQ ID NO: 48)	EVSNRFS (SEQ ID NO: 60)	MQSLQLPLT (SEQ ID NO: 74)
P25	RSSQSLLHSNGNYYLD (SEQ ID NO: 49)	MGSNRAS (SEQ ID NO: 61)	MQGLQTPLT (SEQ ID NO: 75)

Таблица 3. Иллюстративные последовательности CDR с мутациями антитела к Psl

Мутации	CDR H1	CDR H2	CDR H3
7H9-m01	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDA (SEQ ID NO: 165)
7H9-m02	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDT (SEQ ID NO: 166)
7H9-m03	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGTS (SEQ ID NO: 35)
7H9-m04	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	YGDS (SEQ ID NO: 167)
7H9-m05	IHSVH	TISSGTTTTYAQSFQD	NGDS

	(SEQ ID NO: 4)	(SEQ ID NO: 16)	(SEQ ID NO: 168)
7H9-m06	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m07	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m08	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m09	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m10	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m11	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m12	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m13	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m14	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m15	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m16	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m17	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m18	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m19	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m20	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m21	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m22	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGDS (SEQ ID NO: 27)
7H9-m23	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGTS (SEQ ID NO: 35)
7H9-m24	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGTS (SEQ ID NO: 35)
7H9-m25	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DGTS (SEQ ID NO: 35)
7H9-m26	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	DADS (SEQ ID NO: 169)
Консенсусная послед-сть вариантов 7H9 V _H CDR	IHSVH (SEQ ID NO: 4)	TISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16)	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ (SEQ ID NO:189), где X ₁ = D, Y, или N X ₂ = G или A X ₃ = D или T

			X ₄ = S, A или T
Мутации	CDR L1	CDR L2	CDRL3
7H9-m01	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQANSLPHT (SEQ ID NO: 65)
7H9-m02	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQANSLPHT (SEQ ID NO: 65)
7H9-m03	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQANSLPHT (SEQ ID NO: 65)
7H9-m04	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQANSLPHT (SEQ ID NO: 65)
7H9-m05	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQANSLPHT (SEQ ID NO: 65)
7H9-m06	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQADSLPHT (SEQ ID NO: 199)
7H9-m07	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAYSLPHT (SEQ ID NO: 200)
7H9-m08	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAFSLPHT (SEQ ID NO: 76)
7H9-m09	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQALSLPHT (SEQ ID NO: 201)
7H9-m10	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAGSLPHT (SEQ ID NO: 202)
7H9-m11	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAKSLPHT (SEQ ID NO: 78)
7H9-m12	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAHSLPHT (SEQ ID NO: 203)
7H9-m13	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAASLPHT (SEQ ID NO: 204)
7H9-m14	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQACSLPHT (SEQ ID NO: 205)
7H9-m15	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAESLPHT (SEQ ID NO: 206)
7H9-m16	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAQSLPHT (SEQ ID NO: 207)
7H9-m17	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQARSLPHT (SEQ ID NO: 208)
7H9-m18	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQASSLPHT (SEQ ID NO: 77)
7H9-m19	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQATSLPHT (SEQ ID NO: 209)
7H9-m20	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAVSLPHT (SEQ ID NO: 210)
7H9-m21	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAWSLPHT (SEQ ID NO: 211)
7H9-m22	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAPSLPHT (SEQ ID NO: 212)
7H9-m23	RASQGISSWLA	HASTLES	LQAFSLPHT

	(SEQ ID NO: 40)	(SEQ ID NO: 54)	(SEQ ID NO: 76)
7H9-m24	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQASSLPHT (SEQ ID NO: 77)
7H9-m25	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAKSLPHT (SEQ ID NO: 78)
7H9-m26	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQANSLPHT (SEQ ID NO: 65)
Консенсусная послед-сть вариантов 7H9 V _L CDR	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40)	HASTLES (SEQ ID NO: 54)	LQAX ₁ SLPHT (SEQ ID NO: 158), где X ₁ = N, D, Y, F, P, G, K, H, A, C, E, Q, R, S, T, V, W или L

Таблица 4: Иллюстративные последовательности CDR с мутациями антитела к Psl.

Мутации	CDR H1	CDR H2	CDR H3
P59-m01	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIYP (SEQ ID NO: 170)
P59-m02	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGICP (SEQ ID NO: 171)
P59-m03	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIHP (SEQ ID NO: 172)
P59-m04	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGISP (SEQ ID NO: 173)
P59-m05	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIQP (SEQ ID NO: 36)
P59-m06	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIRP (SEQ ID NO: 174)
P59-m07	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIAP (SEQ ID NO: 175)
P59-m08	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIEP (SEQ ID NO: 176)
P59-m09	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIGP (SEQ ID NO: 177)
P59-m10	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIKP (SEQ ID NO: 178)
P59-m11	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIWP (SEQ ID NO: 179)
P59-m12	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIVP (SEQ ID NO: 180)
P59-m13	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m14	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m15	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m16	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m17	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)

P59-m18	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m19	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m20	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m21	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIQP (SEQ ID NO: 36)
P59-m22	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m23	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNQGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 13)	QFGSETYYPGIDP (SEQ ID NO: 181)
P59-m24	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNKGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 164)	QFGSETYYTGIDP (SEQ ID NO: 24)
P59-m25	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
P59-m26	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNQGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 13)	QFGSETYYTGIQP (SEQ ID NO: 183)
P59-m27	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNKGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 164)	QFGSETYYTGIQP (SEQ ID NO: 183)
P59-m28	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNQGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 13)	QFGSETYYPGIDP (SEQ ID NO: 181)
P59-m29	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYSGIDP (SEQ ID NO: 185)
P59-m30	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYVGIDP (SEQ ID NO: 186)
P59-m31	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYVGIQP (SEQ ID NO: 187)
P59-m32	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYSGIQP (SEQ ID NO: 188)
P59-m33	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNSGSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 163)	QFGSETYYNGIDP (SEQ ID NO: 182)
Консенсусная послед-сть вариантов P59 V _H CDR	SSGDYWG (SEQ ID NO: 1)	SIHNS ₁ GSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 213), где X ₁ = S, K, или Q	QFGSETYYX ₁ GIX ₂ P (SEQ ID NO: 190), где X ₁ = N, S, V, T, или P; X ₂ = D, Y, C, H, S, R, A, E, G, K, W, V, или Q
3F12-m01	DYYWS (SEQ ID NO: 5)	YIHSSGSTDYNPSLKS (SEQ ID NO: 17)	AQGGSRRTLDY (SEQ ID NO: 28)
Мутации	CDR L1	CDR L2	CDRL3
P59-m01	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m02	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m03	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m04	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m05	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m06	RSSQSLLHSNGYNYLD	LGSNRAS	MQALQTPYT

	(SEQ ID NO: 37)	(SEQ ID NO: 51)	(SEQ ID NO: 62)
P59-m07	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m08	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m09	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m10	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m11	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m12	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m13	RSSQSLLHSAGYNYLD (SEQ ID NO: 191)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m14	RSSQSLLHSGYNYLD (SEQ ID NO: 192)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m15	RSSQSLLHSFGYNYLD (SEQ ID NO: 193)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m16	RSSQSLLHSRGYNYLD (SEQ ID NO: 50)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m17	RSSQSLLHSGGYNYLD (SEQ ID NO: 194)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m18	RSSQSLLHSHGYNYLD (SEQ ID NO: 195)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m19	RSSQSLLHSQGYNYLD (SEQ ID NO: 196)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m20	RSSQSLLHSWGYNLYD (SEQ ID NO: 197)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m21	RSSQSLLHSRGYNYLD (SEQ ID NO: 50)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m22	RSSQSLLHSPGYNYLD (SEQ ID NO: 198)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m23	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m24	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m25	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m26	RSSQSLLHSRGYNYLD (SEQ ID NO: 50)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m27	RSSQSLLHSRGYNYLD (SEQ ID NO: 50)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m28	RSSQSLLHSRGYNYLD (SEQ ID NO: 50)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m29	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m30	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m31	RSSQSLLHSRGYNYLD (SEQ ID NO: 50)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)
P59-m32	RSSQSLLHSRGYNYLD (SEQ ID NO: 50)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPYT (SEQ ID NO: 62)

P59-m33	RSSQSLHSHNGYNYLD (SEQ ID NO: 37)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPRT (SEQ ID NO: 69)
Консенсусная последовательность вариантов P59 V _L CDR	RSSQSLHSHX ₁ GYNYLD (SEQ ID NO: 184), где X ₁ = N, A, V, F, R, G, H, Q, W или P	LGSNRAS (SEQ ID NO: 51)	MQALQTPX ₁ T (SEQ ID NO: 214), где X ₁ = R или Y
3F12-m01	RASQTISSYLN (SEQ ID NO: 41)	AASSLQS (SEQ ID NO: 52)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 66)

Таблица 5. Иллюстративные последовательности V_H и V_L антитела к Psi

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
79	P59V _H	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGPITSSGDYWGWRQPPGKGLELIGS IHNQGSTYYNP SLKGRVTISGDT SKNQISLRLSSVTAADTAVYYCARQFGSET YYTGIDPWGQGT LVT VSS
80	2A2 V _H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSYWAWIRQPPGKGLEWIGTIY YDGYTFYNP SLKSRVTISGDT SKRQYFLRLSSVTAADTAVYYCARHDSGQQLI NNWFDPWGQGT VVT VSS
81	6G7, 8D10 V _H	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCTVSGDSISSDYWGWRQPPGKGLEWLATI YYDGTTFYNP SLRSRLIISGDASKKQFSLRLSSVTAADTAIYYCARHESGQQL VNNWFDPWGQGT VVT VSS
82	7H9 V _H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGDTSTIHSVHWVRQAPGQGLEWMGT IISSGTTTTYAQSFQDRVSMIDRSTSTGYMELSSSLRFEDTAVYYCTTDGDSW GQGT LVT VSS
83	3F12 V _H	QVQLQQSGPGLVKTSETLSLTCTVSGGSVSDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI HSSGSTDYNP SLKSRVTISGDAKKQFSLNLSSVTAADTALYYCARAQGGSR RTL DYWGQGT LVT VSS
84	1D10 V _H	QVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSVDSTSSDYWSWIRQSPGRGLEWIGYIS DSGSTDYNP SLKSRVTISGDRSTKQFSLKLT SVTAADTAVYYCARATVTTYSF DYWGQ GALVT VSS
85	3G8 V _H	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSYWAWIRQPPGKGLEWIGTI YYDGYTFYNP SLKSRVTISGDT SKRQYFLRLSSVTAADTAVYYCARHDSGQQ LINNWFDPWGQGT VVT VSS
86	4D1 V _H	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSISSGYWSWIRQPPGKGLEWIGSI HHSGSTYYNP SLQSRVTISGDT SKKEFSLQLSSVTAADTAVYYCARAEY YEE SSGPLFDYWGQGT LVT VSS
87	8H5 V _H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDGSVSSGSYYWSWIRQPPGKGLEWIG FIHNNGYTNYNP SLKSRVTISGDT SKKQFSLKVT SVTAADTAVYYCARGETYE SSGYDYWGQGT LVT VSS
88	4C1 V _H	EVQLLESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSISSDYWGWRQPPGKGLEWIAS INYAGSTYYNP SLKSRVTISGDT SKKQLYLKLT SVTAADTARYYCTRQNTARGI STDFWGLGT LVT VSS
89	9C2 V _H	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSIRSSSSYWGWRQPPGKGLEWIGSI YDDGTTFYNP SFFKSRVTISGDRSQMQFSLKMT SVTAADTAVYYCARTPYGDY ASYFFDYWGQGT LVT VSS
90	P25 V _H	EVQLVQSGAEVKNPGASVKVSCASGHAFAGTYVHWVRQAPGQGF EWIGW IDRNRRGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTVYMELSSLRSDDTAVYYCASDPGL GQGT LVT VSS
91	P59 V _L	DIVMTQTPLSLPVT PGEPASISCRSSQSLHSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLI YLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFG QGTKLEIK

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
92	2A2 V _L	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGYYLNWYQQKPGEAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYTIPYTFGQGGTKLEIK
93	6G7 V _L	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSGDSLVTFGQGTRLEIK
94	7H9 V _L	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTIACRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYHASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQANSLPHTFGQGGTKLEIK
95	3F12 V _L	EIVMTQSPSTLSASVGDRVAITCRASQTISSYLNWYQLKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGGTKVDIK
96	1D10 V _L	DIQLTQSPSSVSASVGDTVITITCRASQGINRWLAWYQQKPGKAPNLLIYATSTLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISLQPEDSATYYCQQGYTLPTLGGQTRLEIK
97	3G8 V _L	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLQPEDFATYFCQQSFSVPITFGQGTRLEIK
99	4D1 V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNSLNWYQQRPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQSYTAPYTFGQGGTKLEIK
100	8D10 V _L	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPELLIYTASNLQTGVPARFSGSGSGTVFTLTISLQPEDFATYYCQQSYDSPLTFGGGKTKVDIK
101	8H5 V _L	VIRMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQSIGRYLNWYQHKAGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSLPFTFGQGTRLEIK
102	4C1 V _L	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIFGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYDNSLTFGGGKLEIK
103	9C2 V _L	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFEVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSLQLPLTFGGGTKLEIK
104	P25 V _L	EIVLTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSLHSGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYMGSNRRASGVSDRFNGSGSGRDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPLTFGGGTKLEIK

Таблица 6. Иллюстративные последовательности V_H и V_L вариантов антитела к Psi

Antibody variants	V _H SEQ ID NO	V _L SEQ ID NO	Antibody variants	V _H SEQ ID NO	V _L SEQ ID NO
7H9-m01	105	94	7H9-m14	82	119
7H9-m02	106	94	7H9-m15	82	120
7H9-m03	107	94	7H9-m16	82	121
7H9-m04	108	94	7H9-m17	82	122
7H9-m05	109	94	7H9-m18	82	123
7H9-m06	82	111	7H9-m19	82	124
7H9-m07	82	112	7H9-m20	82	125
7H9-m08	82	113	7H9-m21	82	126
7H9-m09	82	114	7H9-m22	82	127
7H9-m10	82	115	7H9-m23	107	113
7H9-m11	82	116	7H9-m24	107	123
7H9-m12	82	117	7H9-m25	107	116

7H9-m13	82	118	7H9-m26	110	94
P59-m01	128	91	P59-m17	151	144
P59-m02	129	91	P59-m18	151	145
P59-m03	130	91	P59-m19	151	146
P59-m04	131	91	P59-m20	151	147
P59-m05	132	91	P59-m21	132	143
P59-m06	133	91	P59-m22	151	148
P59-m07	134	91	P59-m23	149	91
P59-m08	135	91	P59-m24	150	91
P59-m09	136	91	P59-m25	151	91
P59-m10	137	91	P59-m26	152	143
P59-m11	138	91	P59-m27	153	143
P59-m12	139	91	P59-m28	149	143
P59-m13	151	140	P59-m29	154	91
P59-m14	151	141	P59-m30	155	91
P59-m15	151	142	P59-m31	156	143
P59-m16	151	143	P59-m32	157	143
			P59-m33	151	98
3F12-m01	159	95			

Таблица 7. Иллюстративные последовательности

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
160	константная область тяжелой цепи IgG1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
161	константная область тяжелой цепи IgG4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK
162	константная область легкой цепи	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

Аффинность связывания

[00327] Аффинность связывания может обозначаться как K_d , K_{off} , K_{on} или K_a . Термин « K_{off} », используемый в данном документе, предназначен для обозначения константы скорости диссоциации относительно диссоциации антитела из комплекса антитело/антиген, определяемой в результате кинетической селекции. Термин « K_{on} », используемый в данном документе, обозначает константу скорости ассоциации антитела

с антигеном с образованием комплекса антитело/антиген. Термин константа диссоциации «Kd», используемый в данном документе, относится к константе диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген и описывает концентрацию антигена, необходимую для того, чтобы занять половину всех доменов, связывающих антитело, присутствующих в растворе молекул антитела в равновесном состоянии, равной K_{off}/K_{on} . Измерение Kd предполагает, что все связывающие агенты находятся в растворе. В случае, когда антитело связано с клеточной стенкой, *например*, в системе экспрессии дрожжей, соответствующая равновесная константа скорости выражается как EC50, что дает хорошую аппроксимацию Kd. Константа аффинности K_a является обратной величиной константы диссоциации Kd.

10 **[00328]** Константу диссоциации (Kd) используют в качестве индикатора, показывающего аффинность фрагментов антител к антигенам. Например, возможно проведение простого анализа методом Скэтчарда с использованием антител, меченных различными маркерными агентами, а также с использованием Biacore (производство Amersham Biosciences), анализа биомолекулярных взаимодействий методом поверхностного плазмонного резонанса, в соответствии с инструкциями пользователя и прилагаемым набором. Значение Kd, которое можно получить, используя данные методики, выражается в единицах М. Антитело, которое специфически связывается с мишенью, может иметь Kd, составляющее, например, $\leq 10^{-7}$ М, $\leq 10^{-8}$ М, $\leq 10^{-9}$ М, $\leq 10^{-10}$ М, $\leq 10^{-11}$ М, $\leq 10^{-12}$ М, или $\leq 10^{-13}$ М.

20 **[00329]** Специфичность связывания антитела можно определить экспериментально способами, известными в данной области. Такие способы включают, среди прочего, Вестерн-блоттинг, ELISA-, RIA-, ECL-, IRMA-, EIA-, Biacore-тесты и сканирование пептидов.

[00330] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl специфически связывается с мишенью Psl с Kd, составляющей от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-13} М (например, от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-13} М, от примерно 10^{-8} М до примерно 10^{-13} М, от примерно 10^{-9} М до примерно 10^{-13} М, или от примерно 10^{-10} М до примерно 10^{-12} М). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления Kd связывания между антителом к Psl и Psl составляет от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-13} М, от примерно 1×10^{-7} М до примерно 5×10^{-13} М, от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-12} М, от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-11} М, от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-10} М, от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-9} М, от примерно 10^{-8} М до примерно 10^{-13} М, от примерно 1×10^{-8} М до примерно 5×10^{-13} М, от примерно 10^{-8} М до примерно 10^{-12} М, от примерно 10^{-8} М до примерно 10^{-11} М, от примерно 10^{-8} М до примерно 10^{-10} М, от примерно 10^{-8} М до примерно 10^{-9} М, от примерно 5×10^{-9} М до примерно 1×10^{-13} М, от примерно 5×10^{-9} М до примерно 1×10^{-12} М, от примерно 5×10^{-9} М до примерно 1×10^{-11} М, от примерно 5×10^{-9} М до примерно 1×10^{-10} М, от примерно 10^{-9} М до примерно 10^{-13} М, от примерно 10^{-9} М до примерно 10^{-12} М, от примерно 10^{-9} М до примерно 10^{-11} М, от примерно 10^{-9} М до

примерно 10^{-10} М, от примерно 5×10^{-10} М до примерно 1×10^{-13} М, от примерно 5×10^{-10} М до примерно 1×10^{-12} М, от примерно 5×10^{-10} М до примерно 1×10^{-11} М, от примерно 10^{-10} М до примерно 10^{-13} М, от примерно 1×10^{-10} М до примерно 5×10^{-13} М, от примерно 1×10^{-10} М до примерно 1×10^{-12} М, от примерно 1×10^{-10} М до примерно 5×10^{-12} М, от примерно 1×10^{-10} М до примерно 1×10^{-11} М, от примерно 10^{-11} М до примерно 10^{-13} М, от примерно 1×10^{-11} М до примерно 5×10^{-13} М, от примерно 10^{-11} М до примерно 10^{-12} М, или от примерно 10^{-12} М до примерно 10^{-13} М. В некоторых вариантах осуществления K_d связывания между антителом к Psl и Psl составляет от примерно 10^{-7} М до примерно 10^{-13} М.

[00331] В некоторых вариантах осуществления K_d связывания между антителом к Psl и мишенью больше, чем K_d связывания между антителом к Psl и мишенью, и в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обозначается следующим образом: аффинность связывания антитела к Psl с мишенью (*например*, Psl) больше, чем с немишенью. В некоторых вариантах осуществления немишень представляет собой антиген, который не является Psl. В некоторых вариантах осуществления K_d связывания между антителом к Psl (против Psl) и мишенью, не являющейся Psl, может быть по меньшей мере примерно в 10 раз, например, примерно в 10-100 раз, примерно в 100-1000 раз, примерно в 10^3 - 10^4 раз, примерно в 10^4 - 10^5 раз, примерно в 10^5 - 10^6 раз, примерно в 10^6 - 10^7 раз, примерно в 10^7 - 10^8 раз, примерно в 10^8 - 10^9 раз, примерно в 10^9 - 10^{10} раз, примерно в 10^{10} - 10^{11} раз или примерно в 10^{11} - 10^{12} раз больше K_d связывания между антителом против Psl и Psl-мишенью.

Нуклеиновые кислоты

[00332] Также предложены молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитела к Psl. В некоторых вариантах осуществления предложена нуклеиновая кислота (или набор нуклеиновых кислот), кодирующая полноразмерное антитело к Psl, включая любое из полноразмерных антител к Psl, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота (или набор нуклеиновых кислот), кодирующая антитело к Psl, описанное в настоящем документе, может дополнительно содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидную метку (такую как метка для очистки белка, например, His-метка, HA-метка).

[00333] Также в данном документе предложены выделенные клетки-хозяева, содержащие антитело к Psl, выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептидные компоненты антитела к Psl, или вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептидные компоненты описанного в данном документе антитела к Psl.

[00334] Настоящая заявка также включает варианты данных последовательностей нуклеиновых кислот. Например, варианты включают нуклеотидные последовательности, которые гибридизуются с последовательностями нуклеиновых кислот, кодирующими

антитела к Psl по настоящей заявке, по меньшей мере в умеренно жестких условиях гибридизации.

[00335] В настоящей заявке также предложены векторы, в которые встроена нуклеиновая кислота по настоящей заявке.

5 **[00336]** Вкратце, экспрессия антитела к Psl (например, полноразмерного антитела к Psl) посредством природной или синтетической нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к Psl, может быть достигнута путем вставки нуклеиновой кислоты в соответствующий экспрессионный вектор, таким образом, чтобы нуклеиновая кислота была функционально
10 связана с 5'- и 3'-регуляторными элементами, включая, например, промотор (например, лимфоцит-специфичный промотор) и 3'-нетранслируемую область (UTR). Векторы могут подходить для репликации и интеграции в эукариотических клетках-хозяевах. Типичные векторы клонирования и экспрессии содержат терминаторы транскрипции и трансляции, последовательности инициации и промоторы, пригодные для регуляции экспрессии требуемой последовательности нуклеиновой кислоты.

15 **[00337]** Нуклеиновые кислоты по настоящей заявке также можно использовать для иммунизации нуклеиновыми кислотами и генной терапии с использованием стандартных протоколов доставки генов. Способы доставки генов известны в данной области, см., например, патенты США No. № 5399346; 5580859; 5589466, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления в
20 настоящей заявке предложен вектор для генной терапии.

[00338] Нуклеиновую кислоту можно клонировать в целый ряд типов векторов. Например, нуклеиновая кислота может быть клонирована в вектор, включающий, среди прочего, плазмиду, фагмиду, производное фага, вирус животного и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают векторы экспрессии, векторы репликации,
25 векторы генерации зондов и векторы секвенирования.

[00339] Кроме того, вектор экспрессии можно вводить в клетку в форме вирусного вектора. Технология вирусных векторов хорошо известна в данной области и описана, например, в Green and Sambrook (2013, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York) и в других руководствах по вирусологии и молекулярной
30 биологии. Вирусы, которые можно использовать в качестве векторов, включают, но не ограничиваются ими, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса и лентивирусы. Как правило, подходящий вектор содержит ориджин репликации, функциональный по меньшей мере в одном организме, последовательность промотора, подходящие сайты эндонуклеаз рестрикции и один или более селективируемых маркеров
35 (см., например, WO 01/96584; WO 01/29058; и патент США № 6326193).

[00340] Был разработан ряд основанных на вирусах систем для переноса генов в клетки млекопитающих. Например, ретровирусы обеспечивают удобную платформу для систем доставки генов. Выбранный ген можно вставить в вектор и упаковать в ретровирусные

частицы, используя методики, известные в данной области техники. Затем рекомбинантный вирус можно выделить и доставить в клетки субъекта либо *in vivo*, либо *ex vivo*. В данной области техники известен ряд ретровирусных систем. В некоторых вариантах осуществления используются аденовирусные векторы. В данной области техники известен ряд аденовирусных векторов. В некоторых вариантах осуществления используются лентивирусные векторы. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются подходящими инструментами для достижения долговременного переноса генов, поскольку они обеспечивают долговременную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом перед векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы мышинного лейкоза, которое заключается в том, что они могут трансдуцировать непролиферирующие клетки, такие как гепатоциты. Они также имеют дополнительное преимущество, заключающееся в низкой иммуногенности.

[00341] Дополнительные промоторные элементы, например, энхансеры, регулируют частоту инициации транскрипции. Как правило, они расположены в области 30-110 п.н. выше стартового сайта, хотя недавно было показано, что ряд промоторов также содержит функциональные элементы ниже стартового сайта. Расстояние между элементами промотора часто является гибким, так что функция промотора сохраняется, когда элементы инвертируются или перемещаются друг относительно друга. В промоторе тимидинкиназы (tk) расстояние между элементами промотора может быть увеличено до 50 п.н., прежде чем активность начнет снижаться.

[00342] Одним из примеров подходящего промотора является последовательность промотора предраннего цитомегаловируса (CMV). Эта промоторная последовательность представляет собой сильную конститутивную промоторную последовательность, способную обеспечивать высокие уровни экспрессии любой полинуклеотидной последовательности, функционально связанной с ней. Другим примером подходящего промотора является фактор элонгации-1 α (EF-1 α). Однако также могут быть использованы другие конститутивные промоторные последовательности, включая, среди прочего, ранний промотор обезьяньего вируса 40 (SV40), промотор вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), промотор длинного концевой повтора (LTR) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), MoMuLV промотор, промотор вируса птичьего лейкоза, ранний промотор вируса Эпштейна-Барр, промотор вируса саркомы Рауса, а также промоторы генов человека, такие как, среди прочего, промотор актина, промотор миозина, промотор гемоглобина и промотор креатинкиназы. Кроме того, применение не должно ограничиваться использованием конститутивных промоторов. Индуцибельные промоторы также рассматриваются как часть заявки. Применение индуцибельного промотора обеспечивает молекулярный переключатель, способный включать экспрессию полинуклеотидной последовательности, с которой он функционально связан, когда такая

экспрессия желательна, или выключать экспрессию, когда экспрессия нежелательна. Примеры индуцибельных промоторов включают металлотиониновый промотор, глюкокортикоидный промотор, прогестероновый промотор и тетрациклиновый промотор, но не ограничиваются ими.

- 5 **[00343]** В некоторых вариантах осуществления экспрессия антитела к Psl является индуцибельной. В некоторых вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело к Psl, функционально связана с индуцибельным промотором, включая любой индуцибельный промотор, описанный в настоящем документе.

10 **Индукцибельные промоторы**

- [00344]** Использование индуцибельного промотора обеспечивает молекулярный переключатель, способный включать экспрессию полинуклеотидной последовательности, с которой он оперативно связан, когда такая экспрессия желательна, или выключать экспрессию, когда экспрессия нежелательна. Примеры индуцибельных промоторных систем для применения в эукариотических клетках включают, среди прочего, гормон-регулируемые элементы (например, см. Mader, S. and White, J.H. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5603-5607), синтетические лиганд-регулируемые элементы (см., например, Spencer, D.M. et al. 1993) Science 262: 1019-1024) и элементы, регулируемые ионизирующим излучением (например, см. Manome, Y. et al. (1993) Biochemistry 32: 10607. -10613; Datta, R. et al. (1992) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89: 1014-10153).
15 Дополнительные типичные индуцибельные промоторные системы для применения *in vitro* или *in vivo* в системах млекопитающих рассмотрены в Gingrich et al. (1998) Annual Rev. Neurosci 21:377-405. В некоторых вариантах осуществления индуцибельная промоторная система для применения для экспрессии антитела к Psl представляет собой Tet систему.
20 В некоторых вариантах осуществления индуцибельная промоторная система для применения для экспрессии антитела к Psl представляет собой lac-репрессивную систему из *E. coli*.

- [00345]** Типичной индуцибельной промоторной системой для применения в настоящей заявке является Tet система. Такие системы основаны на Tet системе, описанной Gossen et al. (1993). В иллюстративном варианте осуществления целевой полинуклеотид находится под контролем промотора, который содержит один или более сайтов Tet оператора (TetO). В неактивном состоянии Tet репрессор (TetR) будет связываться с TetO сайтами и подавлять транскрипцию с промотора. В активном состоянии, например, в присутствии индуцирующего агента, такого как тетрациклин (Tc), ангидротетрациклин, доксициклин (Dox) или их активный аналог, индуцирующий агент вызывает высвобождение TetR из TetO, тем самым обеспечивая возможность осуществления транскрипции. Доксициклин является членом семейства тетрациклиновых антибиотиков,
35

с химическим наименованием 1-диметиламино-2,4а,5,7,12-пентагидрокси-11-метил-4,6-диоксо-1,4а,11,11а,12,12а-гексагидротетрацен-3-карбоксаид.

[00346] В одном из вариантов осуществления TetR оптимизирован по кодонам для экспрессии в клетках млекопитающих, например, мышинных или человеческих клетках.

- 5 Большинство аминокислот кодируются более чем одним кодоном из-за вырожденности генетического кода, что создает возможность для существенных вариаций в нуклеотидной последовательности заданной нуклеиновой кислоты без каких-либо изменений в аминокислотной последовательности, кодируемой данной нуклеиновой кислотой. Тем не менее, многие организмы демонстрируют различия в использовании
- 10 кодонов, также известные как «предпочтение кодонов» (т.е. предпочтение в отношении использования определенных кодонов для заданной аминокислоты). Предпочтение кодонов часто коррелирует с присутствием преобладающих видов тРНК для определенного кодона, что, в свою очередь, повышает эффективность трансляции мРНК. Соответственно, кодирующую последовательность, полученную из конкретного организма
- 15 (например, прокариот), можно адаптировать для улучшения экспрессии в другом организме (например, эукариоте) посредством оптимизации кодонов.

- [00347]** Другие конкретные варианты Tet системы включают следующие системы «Tet-Off» и «Tet-On». В системе Tet-Off транскрипция неактивна в присутствии Tc или Dox. В этой системе контролируемый тетрациклином трансаактиваторный белок (tTA), который
- 20 состоит из TetR, слитого с сильным трансаактивирующим доменом VP16 из вируса простого герпеса, регулирует экспрессию целевой нуклеиновой кислоты, которая находится под транскрипционным контролем тетрациклин-чувствительного промоторного элемента (TRE). TRE состоит из конкатамеров последовательности TetO, слитых с промотором (обычно это минимальная промоторная последовательность, происходящая
- 25 из немедленно-раннего промотора цитомегаловируса человека (hCMV)). В отсутствие Tc или Dox tTA связывается с TRE и активирует транскрипцию целевого гена. В присутствии Tc или Dox tTA не может связываться с TRE, и экспрессия целевого гена остается неактивной.

- [00348]** Наоборот, в системе Tet-On транскрипция активна в присутствии Tc или Dox. Система Tet-On основана на обратном контролируемом тетрациклином трансаактиваторе, rtTA. Подобно tTA, rtTA представляет собой слитый белок, состоящий из репрессора TetR и домена трансаактивации VP16. Однако замена четырех аминокислот в ДНК-связывающем фрагменте TetR изменяет характеристики связывания rtTA таким образом,
- 30 что он может распознавать последовательности tetO в TRE целевого трансгена только в присутствии Dox. Таким образом, в системе Tet-On транскрипция гена-мишени, регулируемого TRE, стимулируется rtTA только в присутствии Dox.

[00349] Другой индуцибельной промоторной системой является система lac-репрессора из *E.coli* (см. Brown et al., Cell 49:603-612 (1987)). Система lac-репрессора функционирует,

регулируя транскрипцию целевого полинуклеотида, функционально связанного с промотором, содержащим *lac*-оператор (*lacO*). Репрессор *lac* (*lacR*) связывается с *LacO*, тем самым предотвращая транскрипцию целевого полинуклеотида. Экспрессию целевого полинуклеотида индуцируют подходящим индуцирующим агентом, например, изопропил- β -D-тиогалактопиранозидом (IPTG).

[00350] Для того, чтобы оценить экспрессию полипептида или его частей, вектор экспрессии, подлежащий введению в клетку, может также содержать либо селектируемый маркерный ген, либо репортерный ген, либо и то, и другое для облегчения идентификации и отбора экспрессирующих клеток из популяции клеток, которые стремились трансфицировать или заразить с помощью вирусных векторов. В других аспектах селектируемый маркер может нести отдельный фрагмент ДНК, и селектируемый маркер может быть использован в процедуре котрансфекции. Как селектируемые маркеры, так и репортерные гены могут быть фланкированы соответствующими регуляторными последовательностями для обеспечения экспрессии в клетках-хозяевах. Пригодные селектируемые маркеры включают, например, гены устойчивости к антибиотикам, такие как нео и т.п.

[00351] Репортерные гены используют для идентификации потенциально трансфицированных клеток и для оценки функциональности регуляторных последовательностей. Как правило, репортерный ген представляет собой ген, который не присутствует или не экспрессируется в реципиентном организме или ткани и который кодирует полипептид, экспрессия которого проявляется некоторым свойством, которое легко обнаружить, например, ферментативной активностью. Экспрессию репортерного гена анализируют в подходящее время после введения ДНК в клетки-реципиенты. Подходящие репортерные гены могут включать гены, кодирующие люциферазу, β -галактозидазу, хлорамфеникол-ацетилтрансферазу, секретируемую щелочную фосфатазу или ген зеленого флуоресцентного белка (например, Ui-Tel et al., 2000 *FEBS Letters* 479: 79-82). Подходящие системы экспрессии хорошо известны и могут быть получены с использованием известных методик или получены коммерческим путем. Как правило, конструкция с минимальной 5'-фланкирующей областью, демонстрирующая самый высокий уровень экспрессии репортерного гена, идентифицируется как промотор. Такие промоторные области могут быть связаны с репортерным геном и использоваться для оценки агентов на способность модулировать управляемую промотором транскрипцию.

[00352] В некоторых вариантах осуществления предложена нуклеиновая кислота, кодирующая полноразмерное антитело к Psl в соответствии с любым из полноразмерных антител к Psl, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит одну или более последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих тяжелую и легкую цепи полноразмерного антитела к Psl. В

некоторых вариантах осуществления каждая из одной или более последовательностей нуклеиновой кислоты содержится в отдельных векторах. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторые из последовательностей нуклеиновой кислоты содержатся в одном и том же векторе. В некоторых вариантах осуществления

5 все последовательности нуклеиновой кислоты содержатся в одном и том же векторе. Векторы могут быть выбраны, например, из группы, состоящей из векторов экспрессии млекопитающих и вирусных векторов (таких как полученные из ретровирусов, аденовирусов, аденоассоциированных вирусов, вирусов герпеса и лентивирусов).

[00353] Способы введения и экспрессии генов в клетку известны в данной области техники. В контексте экспрессионного вектора данный вектор можно легко ввести в

10 клетку-хозяина, например, в клетку млекопитающего, бактерии, дрожжевую клетку или клетку насекомого любым способом, известным в данной области техники. Например, экспрессионный вектор можно переносить в клетку-хозяина физическими, химическими или биологическими средствами.

[00354] Физические способы введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают осаждение фосфатом кальция, липофекцию, бомбардировку частицами, микроинъекцию, электропорацию и т.п. Способы получения клеток, содержащих векторы и/или экзогенные

15 нуклеиновые кислоты, хорошо известны в данной области. См., например, Green and Sambrook (2013, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York). В некоторых вариантах осуществления введение полинуклеотида в клетку-хозяина осуществляется путем трансфекции фосфатом кальция.

[00355] Биологические способы введения целевого полинуклеотида в клетку-хозяина включают использование ДНК- и РНК-векторов. Вирусные векторы, и особенно ретровирусные векторы, стали наиболее широко используемым способом встраивания

25 генов в клетки млекопитающих, например, клетки человека. Другие вирусные векторы могут быть получены из лентивирусов, поксвирусов, вируса простого герпеса 1, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов и т.п. См., например, патенты США No. № 5350674 и 5585362.

[00356] Химические средства введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают системы коллоидной дисперсии, такие как комплексы макромолекул, нанокapsулы, микросферы, гранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии типа «масло-в-

30 воде», мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Типичной коллоидной системой для применения в качестве средства доставки *in vitro* и *in vivo* является липосома (например, везикула с искусственной мембраной).

[00357] В случае, когда используется невирусная система доставки, типичным средством доставки является липосома. Предложено использование липидных составов для введения нуклеиновых кислот в клетку-хозяина (*in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*). В другом

35 аспекте нуклеиновая кислота может быть связана с липидом. Нуклеиновая кислота,

связанная с липидом, может быть инкапсулирована внутри водной среды липосомы, вкраплена в липидный бислой липосомы, присоединена к липосоме с помощью связывающей молекулы, которая связана как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, заключена в липосому, может образовывать комплекс с липосомой, диспергирована в растворе, содержащем липид, смешана с липидом, скомбинирована с липидом, содержаться в липиде в виде суспензии, содержаться или образовывать комплекс с мицеллой, или иным образом связана с липидом. Композиции, связанные с липидом, липидом/ДНК или липидом/экспрессионным вектором, не ограничиваются какой-либо конкретной структурой в растворе. Например, они могут присутствовать в двухслойной структуре, в виде мицелл или в «свернутой» структуре. Они также могут быть просто перемешаны в растворе, возможно, образуя агрегаты, неоднородные по размеру или форме. Липиды представляют собой жирные вещества, которые могут быть природными или синтетическими липидами. Например, липиды включают жирные капли, которые естественным образом встречаются в цитоплазме, а также класс соединений, содержащих длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные, такие как жирные кислоты, спирты, амины, аминоспирты и альдегиды.

[00358] Независимо от способа, используемого для введения экзогенных нуклеиновых кислот в клетку-хозяина или иного воздействия на клетку ингибитором по настоящей заявке, используют различные анализы для подтверждения наличия последовательности рекомбинантной ДНК в клетке-хозяине. Такие анализы включают, например, «молекулярно-биологические» анализы, хорошо известные специалистам в данной области техники, такие как саузерн- и нозерн-блоттинг, ОТ-ПЦР и ПЦР; «биохимические» анализы, такие как обнаружение наличия или отсутствия определенного пептида, например, с помощью иммунологических средств (ELISA и вестерн-блоттинга) или анализов, описанных в настоящем документе, для идентификации агентов, подпадающих под объем данной заявки.

Получение антител к Psi

[00359] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psi представляет собой моноклональное антитело или происходит из моноклонального антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psi содержит V_H и V_L домены или их варианты из моноклонального антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psi дополнительно содержит C_H1 и C_L домены или их варианты из моноклонального антитела. Моноклональные антитела могут быть получены, например, с использованием известных в данной области техники способов, включая гибридомные технологии, способы дрожжевого дисплея, способы фагового дисплея или способы рекомбинантной ДНК. Кроме того, здесь и в приведенных ниже примерах описаны иллюстративные способы дрожжевого и фагового дисплеев.

[00360] В гибридной технологии хомяка, мышь или другое подходящее животное-хозяин обычно иммунизируют иммунизирующим агентом с целью выявления лимфоцитов, которые продуцируют или способны продуцировать антитела, которые будут специфически связываться с иммунизирующим агентом. В альтернативном варианте лимфоциты можно иммунизировать *in vitro*. Иммунизирующий агент может включать полипептид или слитый белок целевого белка. Как правило, используют лимфоциты периферической крови («PBL»), если требуются клетки человеческого происхождения, либо используют клетки селезенки или клетки лимфатических узлов, если желательными источниками являются млекопитающие, отличные от человека. Затем лимфоциты сливают с иммортализованной клеточной линией с использованием подходящего агента слияния, такого как полиэтиленгликоль, с образованием клетки гибридомы. Иммортализованные клеточные линии обычно представляют собой трансформированные клетки млекопитающих, в частности, клетки миеломы грызунов, крупного рогатого скота и человека. Обычно используют клеточные линии крысиной или мышинной миеломы. Клетки гибридомы можно культивировать в подходящей культуральной среде, которая предпочтительно содержит одно или более веществ, ингибирующих рост или выживание неслитых иммортализованных клеток. Например, если в родительских клетках отсутствует фермент гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (HGPRT или HPRT), то культуральная среда для гибридом, как правило, будет включать гипоксантин, аминоптерин и тимидин («среда HAT»), что предотвращает рост HGPRT-дефицитных клеток.

[00361] В некоторых вариантах осуществления иммортализованные клеточные линии эффективно сливаются, поддерживают стабильный высокий уровень экспрессии антитела отобранными клетками, продуцирующими антитела, и чувствительны к среде, такой как среда HAT. В некоторых вариантах осуществления иммортализованные клеточные линии представляют собой линии мышинной миеломы, которые могут быть получены, например, из Центра распределения клеток Института Солка, Сан-Диего, Калифорния, и из Американской коллекции типовых культур, Манассас, Вирджиния. Клеточные линии миеломы человека и мышино-человеческой гетеромиеломы также были описаны для продукции моноклональных антител человека.

[00362] Культуральную среду, в которой культивируют клетки гибридомы, можно затем анализировать на наличие моноклональных антител, направленных против данного полипептида. Специфичность связывания моноклональных антител, продуцируемых клетками гибридомы, можно определить с помощью иммунопреципитации или анализа связывания *in vitro*, такого как радиоиммуноанализ (RIA) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Такие методики и анализы известны в данной области техники. Аффинность связывания моноклонального антитела может быть

определена, например, с помощью анализа Скэтчарда по Munson and Pollard, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980).

[00363] После того как требуемые клетки гибридомы идентифицированы, клоны могут быть субклонированы с помощью лимитирующих разведений и выращены стандартными способами. Goding, см. выше. Подходящие для этой цели питательные среды включают, например, среду Игла, модифицированную Дульбекко, и среду RPMI-1640. В альтернативном варианте клетки гибридомы можно выращивать *in vivo* в виде асцита у млекопитающего.

[00364] Моноклональные антитела, секретируемые субклонами, могут быть выделены или очищены из культуральной среды или асцитной жидкости с помощью обычных процедур очистки иммуноглобулинов, таких как, например, протеин А-сефароза, хроматография на гидроксилапатите, гель-электрофорез, диализ или аффинная хроматография.

[00365] В некоторых вариантах осуществления, в соответствии с любым из антител к Psl, описанных в настоящем документе, антитело к Psl содержит последовательности из клона, отобранного из библиотеки антител (такой как фаговая библиотека, презентующая фрагменты scFv или Fab). Клон можно идентифицировать путем скрининга комбинаторных библиотек на фрагменты антител с требуемой активностью или активностями. Например, в данной области техники известны различные способы создания библиотек фагового дисплея и скрининга таких библиотек на наличие антител, обладающих требуемыми характеристиками связывания. Такие способы рассмотрены, например, в Hoogenboom *et al.*, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2001) и дополнительно описаны, например, в McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554; Clackson *et al.*, *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); and Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).

[00366] В некоторых способах фагового дисплея репертуары генов V_H и V_L клонируют по отдельности с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и случайным образом рекомбинируют в фаговых библиотеках, которые затем можно подвергать скринингу на наличие антигенсвязывающего фага, как описано в Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). Фаги как правило экспонируют фрагменты антител либо в виде scFv фрагментов, либо в виде Fab фрагментов. Библиотеки из иммунизированных источников дают антитела с высокой аффинностью к иммуногену без необходимости конструирования гибридом. В альтернативном варианте можно клонировать наивный репертуар (например, от человека) для получения единого источника антител к широкому спектру экзоантигенов, а также эндоантигенов без какой-либо иммунизации, как описано

Griffiths et al., *EMBO J*, 12: 725-734 (1993). Наконец, наивные библиотеки также могут быть получены синтетическим путем посредством клонирования нерearанжированных сегментов V-гена из стволовых клеток и использования ПЦР-праймеров, содержащих случайную последовательность, для кодирования высоковариабельных CDR3 областей и выполнения реаранжировки *in vitro*, как описано Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). Патентные публикации, описывающие фаговые библиотеки человеческих антител, включают, например: патент США № 5750373 и патентные публикации США № 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 и 2009/0002360.

10 **[00367]** Антитела к Psl могут быть получены с использованием фагового дисплея для скрининга библиотек на фрагменты антител к Psl, специфичные в отношении Psl-мишени. Библиотека может представлять собой библиотеку фагового дисплея scFv человека, имеющую разнообразие, составляющее по меньшей мере 11×10^9 (например, по меньшей мере любое из 1×10^9 , 2.5×10^9 , 5×10^9 , 7.5×10^9 , 1×10^{10} , 2.5×10^{10} , 5×10^{10} ,
15 7.5×10^{10} , или 1×10^{11}) уникальных фрагментов антител человека. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой наивную человеческую библиотеку, сконструированную из ДНК, экстрагированных из PMBC человека и селезенки здоровых доноров, и включает все подсемейства тяжелых и легких цепей человека. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой наивную человеческую
20 библиотеку, сконструированную из ДНК, экстрагированных из PBMC, выделенных у пациентов с различными заболеваниями, таких как пациенты с аутоиммунными заболеваниями, онкологические больные и пациенты с инфекционными заболеваниями. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой полусинтетическую человеческую библиотеку, в которой CDR3 тяжелой цепи полностью
25 рандомизирован, при этом все аминокислоты (за исключением цистеина) с одинаковой вероятностью присутствуют в любом заданном положении (см., например, Hoet, R.M. et al., *Nat. Biotechnol.* 23(3):344-348, 2005). В некоторых вариантах осуществления CDR3 тяжелой цепи полусинтетической человеческой библиотеки имеет длину от примерно 5 до примерно 24 (например, примерно любую из 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
30 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24) аминокислот. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой полностью синтетическую библиотеку фагового дисплея. В некоторых вариантах осуществления библиотека представляет собой библиотеку фагового дисплея нечеловеческого происхождения.

[00368] Фаговые клоны, которые связываются с целевым Psl с высокой аффинностью, могут быть отобраны путем итеративного связывания фага с целевым Psl, который
35 связан с твердой подложкой (такой как, например, гранулы для пэннинга в растворе или клетки млекопитающих для клеточного пэннинга) с последующим удалением несвязанного фага и элюированием специфически связанного фага. Связанные фаговые

клоны затем элюируют и используют для инфицирования соответствующей клетки-хозяина, такой как *E. coli* XL1-Blue, для экспрессии и очистки. Пэннинг можно проводить в течение нескольких раундов (например, примерно любое из 2, 3, 4, 5, 6 или более) посредством пэннинга в растворе, клеточного пэннинга или их комбинации, чтобы

5 обогатить фаговые клоны, связывающиеся специфически с целевым Psl. Обогащенные фаговые клоны можно тестировать на специфическое связывание с Psl-мишенью любыми способами, известными в данной области, включая, например, ELISA и FACS.

[00369] Альтернативный способ скрининга библиотек антител заключается в отображении белка на поверхности дрожжевых клеток. Wittrup et al. (патенты США № 6699658 и 669625 1) разработали способ для библиотеки дрожжевого клеточного дисплея. В этой системе дрожжевого дисплея компонент включает агглютининовый белок дрожжей (Aga1), который прикреплен к клеточной стенке дрожжей. Другой компонент включает вторую субъединицу агглютининового белка Aga2, которая может экспонироваться на поверхности дрожжевых клеток посредством дисульфидных связей с

15 белком Aga1. Белок Aga1 экспрессируется из хромосомы дрожжей после интеграции гена Aga1. Библиотека одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv) подвергается генетическому слиянию с последовательностью Aga2 в дрожжевой дисплейной плазмиде, которая после трансформации сохраняется в дрожжах эпизомально с маркером питания. Оба белка Aga1 и Aga2 экспрессировались под контролем промотора, индуцируемого галактозой.

20

[00370] Репертуар гена V антитела человека (фрагменты VH и VK) получают методом ПЦР с использованием пула вырожденных праймеров (Sblattero, D. & Bradbury, A. Immunotechnology 3, 271-278, 1998). ПЦР-матрицы получены из коммерчески доступных РНК или кДНК, включая РВМС, селезенку, лимфатические узлы, костный мозг и миндалины. Отдельные библиотеки ПЦР VH и VK объединяли, затем собирали вместе в scFv формате с помощью ПЦР с перекрывающимися праймерами (Sheets, M.D. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 6157-6162, 1998). Для создания библиотеки дрожжевого дисплея scFv полученные ПЦР продукты scFv клонируют в плазмиду дрожжевого дисплея в дрожжах путем гомологичной рекомбинации. (Chao, G, et al., Nat Protoc. 2006;1(2):755-68.

25

30 Miller KD, et al. Current Protocols in Cytometry 4.7.1-4.7.30, 2008 г.).

[00371] Антитела к Psl можно обнаруживать с использованием систем дисплея клеток млекопитающих, в которых фрагменты антител экспонируются на клеточной поверхности, а фрагменты, специфичные в отношении Psl-мишени, выделяются с помощью метода антиген-ориентированного скрининга, как описано в патенте США № 7732195 B2.

35 Библиотека клеток яичника китайского хомячка (CHO), представляющая большой набор генов человеческих антител IgG, может быть создана и использована для обнаружения клонов, экспрессирующих гены высокоаффинных антител. Другая система дисплея была разработана для обеспечения одновременного высокоуровневого дисплея на клеточной

поверхности и секреции того же белка путем альтернативного сплайсинга, где фенотип экспонируемого белка остается связанным с генотипом, что позволяет характеризовать растворимые секретируемые антитела одновременно в биофизических и клеточных функциональных анализах. Этот подход преодолевает многие ограничения предыдущего дисплея клетками млекопитающих, обеспечивая прямой отбор и созревание антител в форме полноразмерных гликозилированных IgG (Peter M. Bowers, et al, Methods 2014, 65:44-56). Системы транзиторной экспрессии подходят для одного раунда антигенной селекции перед выделением генов антител и, следовательно, наиболее пригодны для селекции антител из библиотек меньшего размера. Стабильные эписомальные векторы представляют собой привлекательную альтернативу. Эписомальные векторы могут быть трансфицированы с высокой эффективностью и стабильно поддерживаться при низком числе копий, что позволяет выполнять несколько раундов пэннинга и анализировать более сложные библиотеки антител.

[00372] Библиотека IgG основана на сегментах V-гена последовательности зародышевой линии, соединенных с реаранжированными (D)J областями, выделенными из группы доноров-людей. РНК, собранную из 2000 образцов человеческой крови, подвергали обратной транскрипции в кДНК, а фрагменты V_H и V_K амплифицировали с использованием V_H и V_K -специфичных праймеров и очищали с помощью гель-экстракции. Библиотеки IgG создавали путем субклонирования V_H и V_K фрагментов в векторы для дисплея, содержащие константные области IgG1 или K соответственно, и затем электропорации или трансдукции 293Т клеток. Для создания библиотеки дисплея scFv антител были созданы scFv путем связывания V_H и V_K , а затем субклонированы в вектор для дисплея, а затем электрополировали или трансдуцировали в клетки 293Т. Как известно, библиотека IgG основывается на сегментах V-гена зародышевой последовательности, соединенных с реаранжированными (D)J-областями, выделенными из группы доноров, при этом донором может быть мышь, крыса, кролик или обезьяна.

[00373] Моноклональные антитела также могут быть получены способами рекомбинантной ДНК, такими как способы, описанные в патенте США № 4816567. ДНК, кодирующая моноклональные антитела по заявке, может быть без труда выделена и секвенирована с использованием обычных методик (например, с использованием олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи мышиных антител). Клетки гибридомы, как описано выше, или PstI-специфические фаговые клоны по заявке могут служить источником такой ДНК. После выделения ДНК можно поместить в экспрессионные векторы, которые затем трансфицируют в клетки-хозяева, такие как обезьяньи клетки COS, клетки яичника китайского хомяка (CHO) или клетки миеломы, которые не продуцируют иным образом иммуноглобулиновый белок, для получения синтеза моноклональных антител в рекомбинантных клетках-хозяевах. ДНК также можно модифицировать, например, путем

замены кодирующей последовательности константных доменов тяжелой и легкой цепи антитела человека и/или каркасных областей на гомологичные нечеловеческие последовательности (патент США № 4816567; Morrison et al., см. выше) или путем ковалентного присоединения к кодирующей иммуноглобулин последовательности всей или части кодирующей последовательности неиммуноглобулинового полипептида. Такой неиммуноглобулиновый полипептид может быть замещен константными доменами антитела по заявке или может быть замещен переменными доменами одного антигенсвязывающего сайта антитела по заявке для создания химерного двухвалентного антитела.

[00374] Антитела могут быть моновалентными антителами. Способы получения моновалентных антител известны в данной области. Например, один способ включает рекомбинантную экспрессию легкой цепи и модифицированной тяжелой цепи иммуноглобулина. Тяжелая цепь укорачивается, как правило, в любой точке Fc области для предотвращения перекрестного сшивания тяжелой цепи. В альтернативном варианте соответствующие цистеиновые остатки замещают другим аминокислотными остатками или удаляют, чтобы предотвратить перекрестное сшивание.

[00375] *In vitro* способы также подходят для получения моновалентных антител. Расщепление антител с получением их фрагментов, в частности Fab-фрагментов, можно осуществить с использованием любого способа, известного в данной области.

[00376] Переменные домены антител с требуемой специфичностью связывания (сайты объединения антитело-антиген) могут быть слиты с последовательностями константных доменов иммуноглобулина. Слияние предпочтительно происходит с константным доменом тяжелой цепи иммуноглобулина, включая по меньшей мере часть шарнира, CH2- и CH3-области. В некоторых вариантах осуществления первая константная область тяжелой цепи (CH1), содержащая сайт, необходимый для связывания легкой цепи, присутствует по меньшей мере в одном из гибридов. ДНК, кодирующие слияния тяжелой цепи иммуноглобулина и, если требуется, легкой цепи иммуноглобулина, вставляют в отдельные экспрессионные векторы, и совместно трансфицируют подходящий организм-хозяин.

Человеческие и гуманизированные антитела

[00377] Антитела к Psl (например, полноразмерные антитела к к Psl) могут быть гуманизированными антителами или человеческими антителами. Гуманизированные формы фрагментов нечеловеческих (например, мышиных) антител представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулинов или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, scFv или другие антигенсвязывающие субпоследовательности антител), которые обычно содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. Фрагменты гуманизированных антител включают человеческие иммуноглобулины, цепи иммуноглобулинов или их фрагменты

(реципиентное антитело), в которых остатки из CDR реципиента заменены остатками из CDR вида, отличного от человека (донорное антитело), такого как мышь, крыса или кролик, обладающего требуемой специфичностью, аффинностью и потенциалом. В некоторых случаях остатки каркасной области Fv человеческого иммуноглобулина заменены соответствующими нечеловеческими остатками. Фрагменты гуманизированного антитела также могут содержать остатки, которые не обнаруживаются ни в реципиентном антителе, ни в импортируемых каркасных или CDR последовательностях. Как правило, гуманизированное антитело может содержать по существу по меньшей мере один, а обычно два переменных домена, в которых все или по существу все CDR области соответствуют CDR областям иммуноглобулина нечеловеческого происхождения, и все или по существу все FR-области являются FR-областями консенсусной последовательности человеческого иммуноглобулина.

[00378] Как правило, гуманизированное антитело имеет один или более аминокислотных остатков, введенных в него из источника, который не является человеком. Эти нечеловеческие аминокислотные остатки часто обозначают "импортными" остатками, которые обычно взяты из "импортного" переменного домена. Согласно некоторым вариантам осуществления, практически гуманизацию можно осуществлять по методу Winter и сотр. (Jones *et al.*, *Nature*, 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature*, 332: 323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science*, 239: 1534-1536 (1988)), заменой последовательностей гиперпеременных областей грызунов на соответствующие последовательности человеческого антитела. Соответственно, такие «гуманизированные» фрагменты антител представляют собой фрагменты антител (патент США № 4816567), в которых существенно меньше, чем интактный переменный домен человека, заменено соответствующей последовательностью из вида, отличного от человека. На практике гуманизированные фрагменты антитела обычно представляют собой фрагменты антитела человека, в которых некоторые CDR остатки и, возможно, некоторые FR остатки замещены остатками из аналогичных сайтов в антителах грызунов.

[00379] В качестве альтернативы гуманизации можно получить фрагменты человеческих антител. Например, в настоящее время возможно получить трансгенных животных (например, мышей), которые способны после иммунизации продуцировать полный репертуар человеческих антител в отсутствие продукции эндогенного иммуноглобулина. Например, было описано, что гомозиготная делеция J-сегмента гена тяжелой цепи антитела (JH) у химерных и мутантных мышей зародышевой линии приводит к полному ингибированию продукции эндогенных антител. Перенос массива генов иммуноглобулинов зародышевой линии человека таким мутантным мышам зародышевой линии будет приводить к продукции человеческих антител при заражении антигеном. См., например, Jakobovits *et al.*, *PNAS USA*, 90:2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature*, 362:255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.*, 7:33 (1993); патенты США

№ 5,545,806, 5,569,825, 5,591,669; 5,545,807; и WO 97/17852. Альтернативно, человеческие антитела могут быть получены путем введения локусов иммуноглобулинов человека трансгенным животным, например мышам, у которых частично или полностью инактивированы эндогенные гены иммуноглобулина. При контрольном заражении

5 наблюдается выработка человеческих антител, которая очень похожа на таковую у людей во всех отношениях, включая перестройку генов, сборку и репертуар антител. Данный подход описан, например, в патентах США № 5545807; 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; и 5661016, и Marks *et al.*, *Bio/Technology*, 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature*, 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature*, 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature*

10 *Biotechnology*, 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnology*, 14: 826 (1996); Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.*, 13: 65-93 (1995).

[00380] Человеческие антитела также могут быть получены посредством активированных *in vitro* В-клеток (см. патенты США 5567610 и 5229275) или с использованием различных методов, известных в данной области, включая библиотеки

15 фагового дисплея. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). Методики Cole *et al.* и Boerner *et al.* также доступны для получения моноклональных антител человека. Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985) и Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1): 86-95 (1991).

20 **Варианты антител к Psl**

[00381] В некоторых вариантах осуществления предложены аминокислотные последовательности вариантов антител к Psl (например, полноразмерного антитела к Psl), предложенных в настоящем документе. Например, может быть желательным улучшить аффинность связывания и/или другие биологические свойства антитела.

25 Аминокислотная последовательность варианта антитела может быть получена путем введения соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции, и/или вставки, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антитела. Любая комбинация делеций, вставок и замен может быть

30 использована для получения конечной конструкции при условии, что конечная конструкция обладает требуемыми характеристиками, например, антигенсвязывающим действием.

[00382] В некоторых вариантах осуществления предложены варианты антитела к Psl, имеющие одну или более аминокислотных замен. Сайты, представляющие интерес для

35 заместительного мутагенеза, включают HVR и FR. Аминокислотные замены могут быть введены в целевое антитело, а продукты подвергнуты скринингу на требуемую активность, например улучшенную биологическую активность, сохраненное/улучшенное

связывание антигена, сниженную иммуногенность или улучшенное опсонофагоцитарное уничтожение (ОРК) патогенов, таких как *P. aeruginosa*.

[00383] Консервативные замены представлены в таблице 8 ниже.

ТАБЛИЦА 8: КОНСЕРВАТИВНЫЕ ЗАМЕНЫ

Исходный остаток	Типовые замены	Предпочтительные замены
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Норлейцин	Leu

5

[00384] Аминокислоты могут быть сгруппированы в разные классы в соответствии с общими свойствами боковой цепи:

- a. гидрофобные: Норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- b. нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- c. кислые: Asp, Glu;
- d. основные: His, Lys, Arg;
- e. остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro;
- f. ароматические: Trp, Tyr, Phe.

10

[00385] Неконсервативные замены влекут за собой замену члена одного из этих классов на другой класс.

15

[00386] Иллюстративный вариант замены представляет собой антитело с созревшей аффинностью, которое может быть легко получено, например, с использованием методик созревания аффинности на основе фагового дисплея. Вкратце, один или более остатков CDR подвергаются мутации, а фрагменты вариантного антитела экспонируются на фаге и подвергаются скринингу на конкретную биологическую активность (например, биологическую активность на основе анализа ингибирования лизиса эритроцитов или

20

аффинности связывания). В HVR могут быть внесены изменения (например, замены), например, для улучшения биологической активности на основе анализа ингибирования лизиса эритроцитов или аффинности антител. Такие изменения могут быть сделаны в «горячих точках» HVR, т.е. остатках, кодируемых кодонами, которые подвергаются мутациям с высокой частотой в процессе соматического созревания (см., например, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) и/или определяющих специфичность остатках (SDR), при этом полученные варианты V_H и V_L тестируют на аффинность связывания. Созревание аффинности путем конструирования и повторного отбора из вторичных библиотек описано, например, в Hoogenboom *et al.* in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)).

[00387] В некоторых вариантах осуществления созревания аффинности разнообразие вводят в переменные гены, отобранные для созревания, любым из множества способов (например, ПЦР с внесением ошибок, перетасовка цепей или олигонуклеотид-направленный мутагенез). Затем создается вторичная библиотека. Затем эту библиотеку подвергают скринингу для выявления любых вариантов антител с требуемой аффинностью. Еще один способ введения разнообразия включает подходы, направленные на HVR, в которых несколько остатков HVR (например, 4-6 остатков за раз) подвергаются рандомизации. Остатки HVR, участвующие в связывании антигена, могут быть специфически идентифицированы, например, с использованием аланин-сканирующего мутагенеза или моделирования. CDR-H3 и CDR-L3, в частности, часто являются мишенью.

[00388] В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции могут иметь место в одном или нескольких HVR, если такие изменения существенно не снижают способность антитела связывать антиген. Например, в HVR могут быть внесены консервативные изменения (например, консервативные замены, как предложено в настоящем документе), которые существенно не снижают аффинность связывания. Такие изменения могут находиться за пределами «горячих точек» HVR или SDR. В некоторых вариантах осуществления вариантов последовательностей V_H и V_L , предложенных выше, каждый HVR является либо неизменным, либо содержит не более одной, двух или трех аминокислотных замен.

[00389] Применимый способ идентификации остатков или областей антитела, которые могут быть мишенями для мутагенеза, называется «аланин-сканирующий мутагенез», как описано Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. В данном способе остаток или группу целевых остатков (например, заряженные остатки, такие как arg, asp, his, lys и glu) идентифицируют и заменяют нейтральной или отрицательно заряженной аминокислотой (например, ala или glu) для определения того, влияет ли это на взаимодействие антитела с антигеном. Можно ввести дополнительные замены в положения аминокислот, чтобы продемонстрировать функциональную чувствительность к

первоначальным заменам. В качестве альтернативы или дополнения можно определить кристаллическую структуру комплекса антиген-антитело с целью идентификации точек контакта между антителом и антигеном. Такие контактные остатки и прилегающие остатки могут быть выбраны в качестве кандидатов на замену или исключены из них. Варианты можно подвергнуть скринингу, чтобы определить, содержат ли они требуемые свойства.

[00390] Вставки аминокислотных последовательностей включают аминокислотные и/или карбоксиконцевые слияния длиной от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки внутри последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком. Другие варианты вставок молекулы антитела включают слияние N- или C-конца антитела с ферментом (например, для ADEPT) или полипептидом, который увеличивает время полужизни антитела в сыворотке.

Варианты Fc-области

[00391] В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных модификаций могут быть введены в Fc-область антитела (например, полноразмерного анти-Psl-антитела или слитого белка анти-Psl-Fc), предложенного в настоящем документе, тем самым создавая вариант Fc-области. В некоторых вариантах осуществления вариант Fc-области обладает усиленной эффекторной функцией ADCC, часто связанной со связыванием с Fc-рецепторами (FcR). В некоторых вариантах осуществления вариант Fc-области имеет сниженную эффекторную функцию ADCC. Существует много примеров изменений или мутаций Fc-последовательностей, которые могут изменить эффекторную функцию. Например, WO 00/42072 и Shields *et al. J Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001) описывают варианты антител с улучшенным или пониженным связыванием с FcR. Содержание этих публикаций специально включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00392] Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) представляет собой механизм действия терапевтических антител против опухолевых клеток. ADCC представляет собой опосредованную клетками иммунную защиту, при которой эффекторная клетка иммунной системы активно лизует клетку-мишень (например, инфицированную клетку), чьи антигены на поверхности мембраны связаны специфическими антителами (например, антителом к Psl). Типичная ADCC включает активацию NK-клеток антителами. NK-клетка экспрессирует CD16, который представляет собой рецептор Fc. Этот рецептор распознает и связывается с Fc-фрагментом антитела, связанного с поверхностью клетки-мишени. Наиболее распространенный рецептор Fc на поверхности NK-клетки называется CD16 или FcγRIII. Связывание Fc-рецептора с Fc-областью антитела приводит к активации NK-клеток, высвобождению цитолитических гранул и последующему апоптозу клеток-мишеней.

[00393] В некоторых вариантах осуществления заявки предложен вариант антитела к Psi (такой как полноразмерный вариант антитела против Psi), содержащий Fc-область, которая обладает одной или более эффекторными функциями, например, ADCC или CDC. Первичные клетки для опосредования ADCC, NK-клетки, экспрессируют только FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Экспрессия FcR на гемопозитических клетках кратко изложена в таблице 3 на странице 464 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Неограничивающие примеры *in vitro* анализов для оценки ADCC-активности целевой молекулы описаны в патенте США No. № 5500362 (см., например, Hellstrom, I. *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. США* 83:7059-7063 (1986)) и Hellstrom, I *et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. США* 82:1499-1502 (1985); патент США №. 5821337 (см. Bruggemann, M. *et al., J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). В качестве альтернативы можно использовать методы нерадиоактивного анализа (см., например, анализ нерадиоактивной цитотоксичности ACTI™ для проточной цитометрии (CellTechnology, Inc. Mountain View, Калифорния); и анализ нерадиоактивной цитотоксичности CytoTox 96™ (Promega, Madison, Висконсин). Применяемые эффекторные клетки для таких анализов включают мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) и клетки-естественные киллеры (NK). В качестве альтернативы или дополнения ADCC-активность интересующей молекулы может быть оценена *in vivo*, например, на животной модели, такой как модель, раскрытая в Clynes *et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. США* 95:652-656 (1998). Могут быть также проведены анализы связывания C1q для подтверждения того, что антитело не способно связывать C1q и, следовательно, не обладает CDC активностью. См., например, ELISA связывания C1q и C3c в WO 2006/029879 и WO 2005/100402. Для оценки активации комплемента можно провести анализ CDC (см., например, Gazzano-Santoro *et al., J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M. S. *et al., Blood* 101:1045-1052 (2003); и Cragg, M. S. и M. J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). Определение связывания FcRn и клиренса/периода полужизни *in vivo* также можно проводить с использованием способов, известных в данной области техники (см., например, Petkova, S.B. *et al., Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[00394] Антитела со сниженной эффекторной функцией включают антитела с заменой одного или более остатков Fc-области 238, 265, 269, 270, 297, 327 и 329 (патент США № 6737056). Такие Fc-мутанты включают Fc-мутантов с заменами в двух или более положений аминокислот 265, 269, 270, 297 и 327, включая так называемый Fc-мутант «DANA» с заменой остатков 265 и 297 на аланин (патент США № 7332581).

[00395] Описаны некоторые варианты антител с улучшенным или пониженным связыванием с FcR (см., например, патент США № 6737056; WO 2004/056312 и Shields *et al., J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

[00396] В некоторых вариантах осуществления в Fc-области вносятся изменения, которые приводят к измененной (т.е. улучшенной или ослабленной) опсонизации, например, такие, как описано в Moore et al., *MAbs*. 2(2): 181–189 (2010).

[00397] В некоторых вариантах осуществления предложен вариант антитела к Psl (например, полноразмерного антитела к Psl), содержащий вариант Fc-области, который содержит одну или более аминокислотных замен, которые увеличивают время полужизни и/или улучшают связывание с неонатальным рецептором Fc (FcRn). Антитела с увеличенным временем полужизни и улучшенным связыванием с FcRn описаны в US 2005/0014934A1 (Hinton *et al.*). Эти антитела содержат Fc-область с одной или более заменами, которые улучшают связывание Fc-области с FcRn. Такие варианты Fc включают варианты с заменами в одном или нескольких остатках Fc-области: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 или 434, например, замену остатка 434 Fc-области (патент США № 7371826).

[00398] См. также Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); патент США № 5648260; патент США № 5624821; и WO 94/29351, относящиеся к другим примерам вариантов Fc-области.

[00399] Предложены антитела к Psl (такие как полноразмерные антитела к Psl), содержащие любой из Fc-вариантов, описанных в настоящем документе, или их комбинации.

Варианты гликозилирования

[00400] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl (такое как полноразмерное антитело к Psl), предложенное в настоящем документе, изменено для увеличения или уменьшения степени гликозилирования антитела к Psl. Добавление или удаление сайтов гликозилирования в антителе к Psl может быть удобно осуществлено путем изменения аминокислотной последовательности антитела к Psl или его полипептидной части таким образом, что создается или удаляется один или несколько сайтов гликозилирования.

[00401] Если антитело к Psl содержит Fc-участок, связанный с ним углевод может быть изменен. Нативные антитела, продуцируемые клетками млекопитающих, обычно содержат разветвленный двухантенный олигосахарид, который обычно присоединен N-связью к Asn297 домена CH2 Fc-области. См., например, Wright et al., *TIBTECH* 15:26-32 (1997). Олигосахарид может включать различные углеводы, например, маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу и сиаловую кислоту, а также фукозу, присоединенную к GlcNAc в «стержне» биантенной олигосахаридной структуры. В некоторых вариантах осуществления модификации олигосахарида в антителе к Psl по настоящей заявке могут быть выполнены для создания вариантов антитела к Psl с определенными улучшенными свойствами.

[00402] N-гликаны, присоединенные к домену CH2 Fc, являются гетерогенными. Антитела или слитые белки Fc, генерируемые в клетках CHO, фукозилируются за счет

активности фукозилтрансферазы. См. Shoji-Hosaka et al., J. Biochem. 2006, 140:777- 83. Обычно небольшой процент встречающихся в природе афукозилированных IgG может быть обнаружен в сыворотке человека. N-гликозилирование Fc важно для связывания с FcγR; а афукозилирование N-гликана увеличивает связывающую способность Fc с FcγRIIIa. Повышенное связывание FcγRIIIa может усиливать ADCC, что может быть полезным в некоторых терапевтических применениях антител, в которых желательна цитотоксичность.

[00403] В некоторых вариантах осуществления усиленная эффекторная функция может быть вредной, когда Fc-опосредованная цитотоксичность нежелательна. В некоторых вариантах осуществления Fc-фрагмент или домен CH2 не являются гликозилированными. В некоторых вариантах осуществления сайт N-гликозилирования в домене CH2 мутирован для предотвращения гликозилирования.

[00404] В некоторых вариантах реализации предложены варианты анти-Psl-антитела (например, полноразмерного анти-Psl-антитела), содержащие Fc-участок, в котором углеводная структура, присоединенная к Fc-участку, имеет пониженное содержание фукозы или не содержит фукозу, что может улучшить функцию ADCC. В частности, в настоящем документе рассматриваются антитела к Psl, которые имеют пониженное содержание фукозы по сравнению с количеством фукозы на том же самом антителе к Psl, продуцируемом в клетке CHO дикого типа. То есть они характеризуются более низким количеством фукозы, чем если бы они продуцировались нативными клетками CHO (например, клеткой CHO, которая продуцирует нативный паттерн гликозилирования, например, клеткой CHO, содержащей нативный ген FUT8). В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl представляет собой антитело, в котором менее примерно 50%, 40%, 30%, 20%, 10% или 5% N-связанных гликанов содержат фукозу. Например, количество фукозы в таком антителе к Psl может составлять от 1% до 80%, от 1% до 65%, от 5% до 65% или от 20% до 40%. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl представляет собой антитело, в котором ни один из N-связанных гликанов на нем не содержит фукозу, т. е. где антитело к Psl полностью не содержит фукозы, или не содержит фукозы, или является афукозилированным. Количество фукозы определяют путем расчета среднего количества фукозы в сахарной цепи в положении Asn297 относительно суммы всех гликоструктур, присоединенных к Asn 297 (например, сложных, гибридных структур и структур с высоким содержанием маннозы), измеренных с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF, как описано, например, в WO 2008/077546. Asn297 относится к остатку аспарагина, расположенному примерно в положении 297 в Fc-области (нумерация ЕС остатков Fc-области); однако Asn297 также может быть расположен примерно на ±3 аминокислоты выше или ниже положения 297, то есть между положениями 294 и 300, из-за незначительных вариаций последовательности в антителах. Такие варианты фукозилирования могут иметь улучшенную функцию ADCC.

См., например, US Patent Publication Nos. US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Примеры публикаций, относящихся к «дефукозилированным» или «дефицитным по фукозе» вариантам антител, включают: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Примеры клеточных линий, способных продуцировать дефукозилированные антитела, включают клетки Lec13 CHO с дефицитом фукозилирования белка (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); Заявка на патент США № US 2003/0157108 A1, Presta, L; и WO 2004/056312 A1, Adams et al., особенно в примере 11), и нокаутные клеточные линии, такие как ген α -1,6-фукозилтрансферазы, FUT8, нокаутные клетки CHO (см., например, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); и WO2003/085107).

[00405] Варианты антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) дополнительно предложены с расщепленными пополам олигосахаридами, например, где двухантенный олигосахарид, присоединенный к Fc-области антитела к Psl, расщеплен пополам с помощью GlcNAc. Варианты таких антител к Psl (таких как полноразмерные антитела к Psl) могут иметь пониженное фукозилирование и/или улучшенную функцию ADCC. Примеры таких вариантов антител описаны, например, в WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); патент США. № 6602684 (Umana et al.); US 2005/0123546 (Umana et al.) и Ferrara et al., Biotechnology and Bioengineering, 93(5): 851-861 (2006). Также предусмотрены варианты антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) с по меньшей мере одним остатком галактозы в олигосахариде, присоединенным к области Fc. Такие варианты антител к Psl могут иметь улучшенную функцию CDC. Такие варианты антител описаны, например, в WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); и WO 1999/22764 (Raju, S.).

[00406] В некоторых вариантах осуществления варианты антитела к Psl (например, полноразмерного антитела к Psl), содержащие Fc-область, способны связываться с FcγRIII. В некоторых вариантах осуществления варианты антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl), содержащие Fc-область, обладают активностью ADCC в присутствии эффекторных клеток человека (например, Т-клеток) или имеют повышенную активность ADCC в присутствии эффекторных клеток человека по сравнению с таким же в остальном антителом против Psl (таким как полноразмерное антитело к Psl), содержащим Fc-область человека дикого типа.

Варианты, модифицированные цистеином

[00407] В некоторых вариантах осуществления может быть желательным создать сконструированные на основе цистеина антитела к Psl (такие как полноразмерные антитела к Psl), в которых один или более аминокислотных остатков заменены цистеиновыми остатками. В некоторых вариантах осуществления замещенные остатки находятся в доступных участках антитела к Psl. Заменяя эти остатки цистеином, реакционноспособные тиоловые группы располагаются в доступных местах антитела к Psl и могут быть использованы для конъюгации антитела к Psl с другими фрагментами, такими как фрагменты лекарственного средства или фрагменты линкер-лекарственное средство, для создания иммуноконъюгата против Psl, как описано далее в настоящем документе. Сконструированные на основе цистеина антитела к Psl (например, полноразмерные антитела к Psl) можно получить, как описано, например, в патенте США № 7521541.

Производные

[00408] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl (такое как полноразмерное антитело к Psl), предложенное в настоящем документе, может быть дополнительно модифицировано, чтобы содержать дополнительные небелковые фрагменты, которые известны в данной области и легко доступны. Фрагменты, подходящие для дериватизации антитела к Psl, включают, но не ограничиваются ими, водорастворимые полимеры. Неограничивающие примеры водорастворимых полимеров включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль (ПЭГ), сополимеры этиленгликоля/пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поли-1,3-диоксолан, поли-1,3,6-триоксан, сополимер этилена/малеинового ангидрида, полиаминокислоты (либо гомополимеры, либо статистические сополимеры) и декстран или поли(н-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры пропропиленгликоля, сополимеры пролипропиленоксида/этиленоксида, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин), поливиниловый спирт и их смеси. Полиэтиленгликольпропионовый альдегид может иметь преимущества в производстве из-за его стабильности в воде. Полимер может иметь любую молекулярную массу и может быть разветвленным или неразветвленным. Количество полимеров, присоединенных к антителу против Psl, может варьироваться, и если присоединено более одного полимера, они могут быть одинаковыми или разными молекулами. Как правило, количество и/или тип полимеров, используемых для дериватизации, можно определить на основе соображений, включая, но не ограничиваясь ими, конкретные свойства или функции антитела к Psl, которые необходимо улучшить, и будет ли производное антитела к Psl использоваться в терапии при определенных условиях и т. д.

[00409] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены конъюгаты антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) и небелкового фрагмента, которые могут

избирательно нагреваться под воздействием излучения. В некоторых вариантах осуществления небелковая часть представляет собой углеродную нанотрубку (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)). Излучение может иметь любую длину волны и включает, помимо прочего, длины волн, которые не повреждают обычные клетки, но которые нагревают небелковый фрагмент до температуры, при которой клетки, расположенные ближе к небелковому фрагменту антитела к Psl, погибают.

Фармацевтические композиции

[00410] Также в настоящем документе предусмотрены композиции (такие как фармацевтические композиции, также называемые в настоящем документе составами), содержащие любое из антител к Psl (например, полноразмерное антитело к Psl), нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, или клетки-хозяева, содержащие нуклеиновые кислоты или векторы, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая любое из антител к Psl, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[00411] Подходящие составы антител к Psl получают путем смешивания антитела к Psl, имеющего желаемую степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))), в виде лиофилизированных составов или водных растворов. Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен, катехол, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол); низкомолекулярные (менее примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Примеры составов описаны в WO 98/56418, прямо включенной в настоящий документ посредством ссылки. Лيوфилизированные составы, адаптированные для подкожного введения, описаны в WO

97/04801. Такие лиофилизированные составы могут быть восстановлены подходящим разбавителем до высокой концентрации белка, и восстановленный состав может быть введен подкожно индивидууму, подлежащему лечению по настоящему изобретению. Липофектины или липосомы могут быть использованы для доставки антител к Psl по
5 данной заявке в клетки.

[00412] Состав по настоящему документу может также содержать одно или несколько активных соединений в дополнение к антителу против Psl (например, полноразмерное антитело к Psl), если это необходимо для лечения конкретного показания, предпочтительно соединения с комплементарной активностью, которые не оказывают
10 отрицательного влияния друг на друга. Например, может быть желательным дополнительно предоставить противоопухолевый агент, агент, ингибирующий рост, цитотоксический агент или химиотерапевтический агент в дополнение к антителу против Psl. Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для намеченной цели. Эффективное количество таких других
15 агентов зависит от количества антитела к Psl, присутствующего в составе, типа заболевания или расстройства или лечения и других факторов, обсуждавшихся выше. Они обычно используются в тех же дозировках и с путями введения, как описано здесь, или примерно от 1 до 99% ранее использовавшихся дозировок.

[00413] Антитела к Psl (например, полноразмерные антитела к Psl) также могут быть заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, методами коацервации или межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли-(метилметацилат) микрокапсулы, соответственно, в коллоидных системах доставки лекарств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсиях. Могут быть
25 приготовлены препараты замедленного высвобождения.

[00414] Могут быть приготовлены препараты замедленного высвобождения антител к Psl (например, полноразмерные антитела к Psl). Подходящие примеры препаратов замедленного высвобождения включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие антитело (или его фрагмент), причем матрицы
30 представляют собой формованные изделия, например, пленки или микрокапсулы. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L -глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной и гликолевой
35 кислот, такие как LUPRON DEPOT™ (микросферы для инъекций, состоящие из сополимера молочной и гликолевой кислот и ацетата лейпролида), и поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту. В то время как полимеры, такие как этилен-винилацетат и молочно-гликолевая кислота, обеспечивают высвобождение молекул в течение более

100 дней, некоторые гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. Когда инкапсулированные антитела остаются в организме длительное время, они могут денатурировать или агрегировать в результате воздействия влаги при 37 °C, что приводит к потере биологической активности и возможному изменению иммуногенности. Могут быть разработаны рациональные стратегии стабилизации антител к Psl в зависимости от задействованного механизма. Например, если обнаружено, что механизм агрегации представляет собой образование межмолекулярной связи S-S посредством тиодисульфидного обмена, стабилизация может быть достигнута путем модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислых растворов, контроля содержания влаги, использования соответствующих добавок и разработки конкретных полимерных матричных композиций.

[00415] В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl (такое как полноразмерное антитело к Psl) готовят в буфере, содержащем цитрат, NaCl, ацетат, сукцинат, глицин, полисорбат 80 (Tween 80) или любое сочетание вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl готовят в буфере, содержащем от примерно 100 мМ до примерно 150 мМ глицина. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl готовят в буфере, содержащем от примерно 50 мМ до примерно 100 мМ NaCl. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl готовят в буфере, содержащем от примерно 10 мМ до примерно 50 мМ ацетата. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl готовят в буфере, содержащем от примерно 10 мМ до примерно 50 мМ сукцината. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl готовят в буфере, содержащем от примерно 0.005% до примерно 0.02% полисорбата 80. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl приготовлено в буфере, имеющем pH от примерно 5,1 до 5,6. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl готовят в буфере, содержащем 10 мМ цитрата, 100 мМ NaCl, 100 мМ глицина и 0,01% полисорбата 80, где pH состава составляет 5,5.

[00416] Составы, используемые для введения *in vivo*, должны быть стерильными. Это легко осуществить, например, путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны.

Способы лечения или предотвращения с использованием антител к Psl

[00417] В некоторых аспектах предложен способ лечения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей любое из антител к Psl, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ лечения инфекции *Pseudomonas* дополнительно обеспечивает терапевтический или профилактический эффект в отношении заболеваний и/или состояний, связанных с инфекцией *Pseudomonas*. В некоторых аспектах предложен способ предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение

индивидууму эффективного количества композиции, содержащей любое из антител к Psl, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложено применение антитела к Psl в соответствии с любым из антител к Psl, описанных выше, или фармацевтической композиции, содержащей антитело к Psl в соответствии с любой из фармацевтических композиций, описанных выше, при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или состояния.

[00418] Заболевания и/или состояния, связанные с инфекцией *Pseudomonas*, включают, помимо прочего, лихорадку, озноб, утомляемость, боль в мышцах и суставах, отек суставов, головную боль, диарею, кожную сыпь, гной в ранах, бактериемию, острую пневмонию, внутрибрюшинную инфекцию. Другие иллюстративные заболевания включают, но не ограничиваются ими, инфекции дыхательных путей, бактериемию, септический шок, гнойный артрит, энтерит, инфекции кожи и мягких тканей (такие как инфекции ожоговых ран), инфекции мочевыводящих путей, кишечные инфекции, язвенный кератит, хронический гнойный средний отит, мастоидит, синусит и эндокардит. В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* снижает уровень смертности в результате инфекции *Pseudomonas*.

[00419] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23, HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34, HC-CDR3; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23, HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34, HC-CDR3; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и

70-75. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23, HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34, HC-CDR3; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75.

[00420] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104.

[00421] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63.

[00422] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

[00423] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO: 80; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92.

[00424] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64.

[00425] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93.

[00426] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение

индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 81; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 93.

[00427] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66.

[00428] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[00429] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

[00430] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 83; и V_L, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 95 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 159; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95.

[00431] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67.

[00432] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления предложен

способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96.

[00433] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 84; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96.

[00434] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем

же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68.

[00435] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97.

[00436] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 85; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97.

[00437] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

[00438] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99.

[00439] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных

замен; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 86; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99.

[00440] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71.

[00441] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и V_L , содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100.

[00442] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 81; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100.

[00443] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного

количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72.

[00444] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101.

[00445] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 87; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96

%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 101.

[00446] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73.

[00447] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102.

[00448] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, HC-CDR2, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 21, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 88; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 102.

[00449] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

[00450] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где

антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

[00451] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 89; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 103.

[00452] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; и V_L , содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75. В некоторых

вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75.

[00453] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104.

[00454] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75; или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl, предложенное в настоящем документе, содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, или его вариант, имеющий по меньшей мере 90% (например, по меньшей мере приблизительно любую из 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 90; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104 или ее вариант, имеющий по меньшей мере 90%

(например, по меньшей мере приблизительно любую из 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97%, 98% или 99%) идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104.

[00455] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую IHSVH (SEQ ID NO: 4) или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую TIISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16), или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащий $X_1X_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 189), или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен, где X_1 представляет собой D, Y или N, X_2 представляет собой G или A, X_3 представляет собой D или T, X_4 представляет собой S, A или T; и вариабельный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40), или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащий HASTLES (SEQ ID NO: 54), или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащий LQAX₁SLPHT (SEQ ID NO: 158), или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен, где X_1 представляет собой N, D, Y, F, P, G, K, H, A, C, E, Q, R, S, T, V, W или L.

[00456] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит: вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую IHSVH (SEQ ID NO: 4); HC-CDR2, содержащую TIISSGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16); и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 165-169; и вариабельный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40); LC-CDR2, содержащую HASTLES (SEQ ID NO: 54); и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 76-78 и SEQ ID NO: 199-212.

[00457] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В

некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00458] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 105-110; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 105-110; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 105-110; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

[00459] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 111-127. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 111-127. В некоторых вариантах

осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 111-127.

[00460] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

[00461] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123.

[00462] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116.

[00463] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, содержащее: переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую SSGDYWG (SEQ ID NO: 1) или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую SIHNX₁GSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 213), или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен, где X_1 представляет собой S, K или Q; и HC-CDR3, содержащий QFGSETYYX₁GIX₂P (SEQ ID NO: 190), или его вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен, где X_1 представляет собой N, S, V, T или P, X_2 представляет собой D, Y, C, H, S, R, A, E, G, K, W, V или Q; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RSSQSLLHSX₁GYNYLD (SEQ ID NO: 184), или его вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен, где X_1 представляет собой N, A, V, F, R, G, H, Q, W или P; LC-CDR2, содержащую LSNRAS (SEQ ID NO: 51), или ее вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую MQALQTPX₁T (SEQ ID NO: 214), где X_1 представляет собой R или Y, или его вариант, содержащий до примерно 3 аминокислотных замен.

[00464] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий

определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую SSGDYWG (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:163-164; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 170-183 и SEQ ID NO: 185-188; и переменный домен легкой цепи (VL), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 191-198; LC-CDR2, содержащую LGSNRAS (SEQ ID NO: 51); и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 69.

[00465] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00466] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 128-139, 149-151 и 154-155, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 128-139, 149-151 и 154-155, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции

Pseudomonas у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 128-139, 149-151 и 154-155, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91.

[00467] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 140-148. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 140-148. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 140-148.

[00468] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 132, 149, 152-153 и 156-157, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 132, 149, 152-153 и 156-157, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную

последовательность любой из SEQ ID NO: 132, 149, 152-153 и 156-157, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143.

[00469] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl содержит V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl конкурирует с антителом, содержащим: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предотвращения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей антитело к Psl, где антитело к Psl связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее: V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151; и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98.

[00470] В некоторых вариантах осуществления в соответствии с любым из способов лечения или профилактики, описанных в настоящем документе, антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи антитела и константную область легкой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область тяжелой цепи IgG4. В некоторых вариантах осуществления IgG представляет собой IgG человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 160. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 161. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит константную область легкой цепи каппа. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 162. В некоторых вариантах осуществления антитело к Psl содержит переменный домен тяжелой цепи антитела и переменный домен легкой цепи антитела.

[00471] В некоторых вариантах осуществления согласно любому из способов лечения или профилактики, описанных в настоящем документе, способ дополнительно обеспечивает терапевтический или профилактический эффект в отношении заболеваний и/или состояний, связанных с инфекцией *Pseudomonas*. В некоторых вариантах осуществления способ предотвращает инфекцию *Pseudomonas* у индивидуума.

[00472] В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является млекопитающее (например, человек, не являющийся человеком примат, крыса, мышь, корова, лошадь, свинья, овца, коза, собака, кошка и т. д.). В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является человек. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является клиническим пациентом, добровольцем клинического испытания, экспериментальным животным и т. д. В некоторых вариантах осуществления индивидуум моложе примерно 60 лет (включая, например, моложе примерно любого из 50, 40, 30, 25, 20, 15 или 10 лет). В некоторых вариантах осуществления индивидуум старше примерно 60 лет (включая, например, старше примерно 70, 80, 90 или 100 лет).

[00473] В некоторых вариантах реализации у индивидуума имеется один или более факторов риска, связанных с инфекцией *P. aeruginosa*. Например, в некоторых вариантах осуществления у индивидуума оголен или поврежден слизистый слой кожи. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума имеется одна или несколько ожоговых ран. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума имеется одна или несколько хирургических ран. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума имеется кожное заболевание. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят инородное тело, такое как, помимо прочего, аппарат искусственной вентиляции легких или катетер. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума диагностированы иммунодефицитные заболевания или они генетически предрасположены к ним, включая, но не ограничиваясь ими, ВИЧ-инфекцию, СПИД и/или дефицит нейтрофилов. В некоторых вариантах реализации индивидуум получил одну или несколько форм химиотерапии. В некоторых вариантах реализации индивидуум получил одну или несколько форм лечения глюкокортикоидами. В некоторых вариантах реализации индивидуум получил одну или несколько форм химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума диагностирован рак, диабет и/или хронические структурные заболевания легких (такие как кистозный фиброз или ХОБЛ), или они генетически предрасположены к ним. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума диагностирован дисбаланс флоры в пищеварительной системе и/или в других органах или он генетически предрасположен к нему. В некоторых вариантах реализации у индивидуума имеется один или несколько факторов риска, связанных с одним или несколькими заболеваниями или нарушениями, описанными в настоящем документе.

[00474] Настоящая заявка в некоторых вариантах осуществления относится к способу доставки антитела к Psl (такого как любое из антител к Psl, описанных в настоящем документе, например, выделенное антитело к Psl) в клетку, инфицированную патогеном у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму композиции, содержащей антитело к Psl.

[00475] В некоторых вариантах осуществления в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из терапевтических агентов представляет собой антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой пенициллин, цефалоспорин, карбапенем, фторхинолон, аминогликозид, монобактам, полимиксин, комбинацию антибиотиков, содержащую ингибитор β -лактамазы, или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой цефепим, цефтазидим, цефпиром, имипенем, меропенем, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин, карбенициллин, мезлоциллин, азтреонам, тобрамицин, гентамицин, амикацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, цефоперазон-сульбактам, пиперациллин-тазобактам, фосфомицин или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой один или более из имипенема, тобрамицина, цiproфлоксацина, меропенема или азтреонама. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой один или несколько из гентамицина, ампициллина или канамицина.

[00476] Многие способы диагностики инфекционных агентов, проявляющих экспрессию Psl, и клиническое описание этих заболеваний известны в данной области. Такие методы включают, но не ограничиваются ими, например, иммуногистохимию, ПЦР и флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH).

[00477] В некоторых вариантах реализации антитела к Psl (например, полноразмерные антитела к Psl) и/или композиции согласно заявке вводят в комбинации со вторым, третьим или четвертым агентом (включая, например, антибиотик) для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с патогенами, экспрессирующими Psl.

Дозирование и способ введения антител к Psl

[00478] Доза композиций антител к Psl (таких как выделенные антитела к Psl), вводимых индивидууму (например, человеку), может варьироваться в зависимости от конкретной композиции, способа введения и типа заболевания, которое лечат. В некоторых вариантах осуществления количество композиции (такой как композиция, содержащая выделенное антитело к Psl) эффективно для получения объективного ответа (такого как частичный ответ или полный ответ) при лечении или профилактике инфекций

Pseudomonas. В некоторых вариантах осуществления количество композиции антитела к Psl достаточно для полного ответа у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления количество композиции антитела к Psl достаточно для частичного ответа у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления количество вводимой композиции антитела к Psl (например, при введении отдельно) достаточно для получения общей частоты ответов более чем примерно на 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% среди популяции индивидуумов, получавших лечение композицией антитела к Psl. Ответы индивидуума на лечение или профилактику описанными здесь способами можно определить, например, на основе обнаружения *Pseudomonas* такими способами, как окрашивание по Граму или другие фенотипические тесты.

[00479] В некоторых вариантах осуществления количество композиции (такой как композиция, содержащая выделенное антитело к Psl) достаточно для продления выживаемости индивидуума без прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления количество композиции достаточно для продления общей продолжительности жизни индивидуума. В некоторых вариантах осуществления количество композиции (например, при одновременном введении) достаточно для достижения клинического эффекта более чем примерно на 50%, 60%, 70% или 77% среди популяции индивидуумов, получавшей лечение композицией, содержащей антитело к Psl.

[00480] В некоторых вариантах осуществления количество композиции (такой как композиция, содержащая выделенное антитело к Psl), отдельно или в комбинации со вторым, третьим и/или четвертым агентом, является количеством, достаточным для снижения количества нагрузки *Pseudomonas* на органы по меньшей мере примерно на любое из 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % или 100 % по сравнению с соответствующей нагрузкой на органы у того же субъекта до лечения или по сравнению с соответствующей активностью у других субъектов, не получавших лечения. Для измерения величины этого эффекта можно использовать стандартные методы, такие как анализы *in vitro* с очищенным ферментом, клеточные анализы, модели на животных или испытания на людях.

[00481] В некоторых вариантах осуществления количество антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) в композиции ниже уровня, вызывающего токсикологический эффект (т.е. эффект выше клинически приемлемого уровня токсичности) или находится на уровне, при котором потенциальный побочный эффект можно контролировать или переносить, когда композицию вводят индивидууму.

[00482] В некоторых вариантах осуществления количество композиции близко к максимально переносимой дозе (MTD) композиции при соблюдении того же режима дозирования. В некоторых вариантах осуществления количество композиции превышает примерно любое из 80%, 90%, 95% или 98% MTD.

[00483] В некоторых вариантах осуществления количество антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) в композиции составляет от примерно 0,001 мкг до примерно 1000 мкг.

[00484] В некоторых вариантах осуществления композиция или способ дополнительно содержат один или несколько антибиотиков. В некоторых вариантах осуществления количество антибиотика (такого как имипенем, тобрамицин, цiproфлоксацин, меропенем, азтреонам, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин, карбенициллин, мезлоциллин, гентамицин или амикацин) в композиции составляет от примерно 0,001 мкг до примерно 1000 мкг.

[00485] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов эффективное количество антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) в композиции находится в диапазоне от примерно 0,1 мкг/кг до примерно 100 мг/кг общей массы тела.

[00486] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов эффективное количество антибиотика (такого как имипенем, тобрамицин, цiproфлоксацин, меропенем, азтреонам, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин, карбенициллин, мезлоциллин, гентамицин или амикацин) в композиции составляет в диапазоне примерно от 0,1 мкг/кг до примерно 100 мг/кг общей массы тела.

[00487] Композиции, содержащие антитела к Psl, можно вводить индивидууму (например, человеку) различными путями, включая, например, внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, внутрилегочный, пероральный, ингаляционный, интравезикальный, внутримышечный, внутритрахеальный, подкожный, интраокулярный, интратекальный, трансмукозальный или трансдермальный. В некоторых вариантах осуществления можно использовать состав композиции с замедленным непрерывным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят интрапортально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутриартериально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят внутripеченочно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят путем инфузии в печеночную артерию. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют в место инъекции, удаленное от первого очага заболевания.

Готовые изделия и наборы

[00488] В некоторых вариантах осуществления заявки предложено изделие, содержащее материалы, подходящие для лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у индивидуума, или для доставки антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) к клетке, прикрепленной к патогену, экспрессирующему Psl. Готовое изделие может

содержать контейнер и этикетку или вкладыш в упаковку на контейнере или связанный с ним. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и т.д. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Как правило, контейнер содержит композицию, которая эффективна для лечения

5 заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, и может иметь стерильное отверстие для доступа (например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций). По крайней мере, один активный агент в композиции представляет собой антитело к Psl-антитело согласно настоящей заявке. На этикетке или листке-

10 вкладыше указано, что композиция используется для лечения конкретного состояния. Этикетка или вкладыш в упаковку дополнительно содержат инструкции по введению пациенту композиции антитела к Psl. Предложены также готовые изделия и наборы, включающие описанные в настоящем документе комбинированные методы лечения.

[00489] Листок-вкладыш относится к инструкциям, обычно включаемым в коммерческие

15 упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся использования таких терапевтических продуктов. В некоторых вариантах осуществления листок-вкладыш в упаковку указывает, что композиция используется для лечения бактериальных инфекций. В некоторых вариантах осуществления листок-

20 вкладыш в упаковку указывает, что композиция используется для лечения инфекций *Pseudomonas*.

[00490] Кроме того, изделие может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера или раствор декстрозы.

25 Кроме того, он может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и с точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

[00491] Также предложены наборы, которые применимы для различных целей, например, применимы для лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у

30 индивидуума или для доставки антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl) в клетку, прикрепленную к патогену, экспрессирующему Psl, необязательно в комбинации с готовыми изделиями. Наборы согласно настоящей заявке включают один или несколько контейнеров, содержащих композицию, содержащую антитело к Psl (или стандартную дозированную форму и/или изделие), и в некоторых вариантах осуществления

35 дополнительно содержат другой агент (такой как агенты, описанные в настоящем документе) и/или инструкции для применения в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе. Набор может дополнительно содержать описание выбора индивидуумов, подходящих для лечения. Инструкции, поставляемые в наборе

для применения, обычно представляют собой письменные инструкции на этикетке или вкладыше (*например*, лист бумаги, включенный в набор), но машиночитаемые инструкции (*например*, инструкции на магнитном или оптическом диске) также приемлемы.

[00492] Например, в некоторых вариантах осуществления набор содержит композицию,

содержащую антитело к Psl (такое как полноразмерное антитело к Psl). В некоторых вариантах осуществления набор включает а) композицию, содержащую любое из антител к Psl, описанных в настоящем документе, и b) эффективное количество по меньшей мере одного другого агента, при этом другой агент усиливает эффект (*например*, лечебный эффект, эффект обнаружения) антитела к Psl. В некоторых вариантах осуществления набор включает а) композицию, содержащую любое из антител к Psl, описанных в настоящем документе, и b) инструкции по введению композиции антитела к Psl индивидууму для лечения инфекции *Pseudomonas* у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления набор включает а) композицию, содержащую любое из антител к Psl, описанных в настоящем документе, b) эффективное количество по меньшей мере одного другого агента, при этом другой агент усиливает эффект (*например*, лечебный эффект, эффект обнаружения) антитела к Psl, и c) инструкции по введению композиции антитела к Psl и другого агента(ов) индивидууму для использования при лечении инфекции *Pseudomonas* у индивидуума. Антитело к Psl и другой агент(ы) могут находиться в отдельных контейнерах или в одном контейнере. Например, набор может включать одну отдельную композицию или две или более композиций, где одна композиция содержит антитело к Psl, а другая композиция содержит другой агент.

[00493] В некоторых вариантах осуществления набор содержит нуклеиновую кислоту (или набор нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к Psl (такое как полноразмерное антитело к Psl). В некоторых вариантах осуществления набор содержит а) нуклеиновую кислоту (или набор нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к Psl, и б) клетку-хозяина для экспрессии нуклеиновой кислоты (или набора нуклеиновых кислот). В некоторых вариантах осуществления набор включает а) нуклеиновую кислоту (или набор нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к Psl, и b) инструкции для i) экспрессии антитела к Psl в клетке-хозяине, ii) приготовления композиции, содержащей антитело к Psl, и iii) введения композиции, содержащей антитело к Psl, индивидууму для лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления набор включает а) нуклеиновую кислоту (или набор нуклеиновых кислот), кодирующую антитело к Psl, b) клетку-хозяина для экспрессии нуклеиновой кислоты (или набора нуклеиновых кислот) и c) инструкции для i) экспрессии антитела к Psl в клетке-хозяине, ii) приготовления композиции, содержащей антитело к Psl, и iii) введения композиции, содержащей антитело к Psl, индивидууму для лечения или профилактики инфекции *Pseudomonas* у индивидуума.

[00494] Наборы заявки находятся в подходящей упаковке. Подходящая упаковка включает, но не ограничивается ими, флаконы, бутылки, банки, гибкую упаковку (например, герметичные майларовые или пластиковые пакеты) и т.п. Наборы могут дополнительно содержать дополнительные компоненты, такие как буферы и интерпретационная информация. Таким образом, в настоящей заявке также предложены готовые изделия, которые включают флаконы (такие как запечатанные флаконы), бутылки, банки, гибкую упаковку и т.п.

[00495] Инструкции, относящиеся к применению композиций, содержащих антитела к Psl, обычно включают информацию о дозировке, графике дозирования и способе введения для предполагаемого лечения. Контейнеры могут представлять собой стандартные дозы, объемные упаковки (например, многодозовые упаковки) или частичные дозы. Например, могут быть предложены наборы, которые содержат достаточные дозы антитела к Psl (такого как полноразмерное антитело к Psl), как описано в настоящем документе, для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, например, в течение любого из недели, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев и более. Наборы могут также включать несколько стандартных доз антитела к Psl и фармацевтических композиций, а также инструкции по применению, и расфасованы в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках, например, больничных аптеках и рецептурных аптеках.

[00496] Специалистам в данной области техники будет понятно, что в пределах объема и духа настоящей заявки возможны несколько вариантов осуществления. Далее приложение будет описано более подробно со ссылкой на следующие неограничивающие примеры. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют приложение, но, конечно, их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом его объем.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение полисахарида Psl и отбор scFv антител к Psl

Получение полисахарида Psl

[00497] Способ получения полисахарида Psl включает следующие стадии: бактерии *P. aeruginosa* PAO1 (CNCTC PAO1) инокулировали в LBNS (культуральная среда LB без NaCl) и культивировали в течение 18 часов при 37°C. Бактерии собирали и центрифугировали, а супернатант отбрасывали. После ресуспендирования бактериального осадка биопленки бактерий отделяли от слоя встряхиванием или ультразвуком. После центрифугирования к супернатанту добавляли этанол для осаждения полисахарида. После высокоскоростного центрифугирования осадок ресуспендировали, после чего для обработки добавляли ДНКазу I и протеиназу K. Затем

белки экстрагировали и удаляли с помощью фенола/хлороформа, затем полисахарид Psl осаждали этанолом и растворяли в воде.

Получение биотинилированного полисахарида Psl

[00498] Биотинилирование полисахарида Psl проводили с использованием реагентов EZ-

link™ Alkoxyamine-PEG-Biotin (Thermo Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, полисахарид окисляли периодатом натрия. После реакции периодат натрия удаляли методом диализа. К окисленному полисахариду Psl добавляли алкоксиамин-биотин в мольном соотношении 1:9 с последующим 2-часовым инкубированием при комнатной температуре; и, наконец, биотинилированный полисахарид Psl отделяли от непрореагировавших веществ методом диализа или обессоливания.

Отбор scFv антител к Psl

[00499] *Создание библиотеки дрожжевого дисплея scFv антител:* РНК, собранную из

2000 образцов крови человека, подвергали обратной транскрипции в кДНК, и фрагменты V_H и V_K амплифицировали с использованием V_H- и V_K-специфических праймеров. После экстракции из геля и очистки scFv были созданы путем связывания V_H и V_K через линкер. scFv клонировали в дрожжевую дисплейную плазмиду PYD1, которую затем подвергали электропорации в дрожжи для создания библиотеки дрожжевого дисплея scFv антител.

[00500] *Отбор scFv антител к Psl:* scFv, которые распознавали Psl, были обогащены и

отобраны из библиотеки дрожжевого дисплея после нескольких циклов пэннинга. Вкратце, магнитно-активированную клеточную сортировку (MACS) использовали для обогащения клеток, экспрессирующих scFv антитела к Psl. Биотинилированный Psl смешивали с магнитными шариками (Dynabeads™ MyOne™ Streptavidin T1) в течение ночи, чтобы покрыть магнитные шарики биотинилированным Psl в соответствии с протоколом производителя. Дрожжевую библиотеку scFv антител затем смешивали с гранулами, покрытыми Psl, для обогащения дрожжей, которые экспонируют антитела, распознающие Psl, тогда как несвязывающие вещества удаляли на этапах промывки.

Впоследствии образцы дрожжей, обогащенные в предыдущем пэннинге MACS, подвергали сортировке клеток с активированной флуоресценцией (FACS). Отбор под контролем FACS повторяли в течение 2-3 циклов. Отобранные клетки библиотеки дрожжей высевали на агар, отбирали отдельные колонии и анализировали с помощью дополнительного анализа FACS. Из клонов дрожжей, которые демонстрировали положительное связывание с Psl, каждый ген scFv субклонировали в прокариотический вектор экспрессии и сливали с 6-His-меткой. Затем меченые His scFv очищали с использованием очистки Ni Sepharose в соответствии с протоколом производителя. Панель положительных scFv антител была получена в конце процесса селекции и подвергнута функциональному тестированию на способность ингибировать прикрепление (ATT) *P. aeruginosa* к клетке A549 и способствовать уничтожению опсонофагоцитов (ОПК).

Пример 2: Получение полноразмерных антител человека к Psl и определение их биологической активности

Получение полноразмерных антител к Psl

[00501] Наиболее активные scFv-антитела были переформатированы в молекулы антитела IgG1 человека с константным доменом тяжелой цепи IgG1 человека и константным доменом легкой цепи каппа-цепи человека. V_L и V_H амплифицировали из прокариотического вектора экспрессии и вводили в эукариотические векторы экспрессии pTT5-L (содержащие константный домен каппа) и pTT5-H1 (содержащие константный домен тяжелой цепи IgG1) соответственно. Плазмиды, экспрессирующие легкие или тяжелые цепи, экстрагировали и использовали для совместной трансфекции клеток 293F. После культивирования клеток при 37°C, 8% CO₂ и 120 об/мин в течение 5 дней антитела в культуральной среде очищали с помощью аффинной хроматографии с белком А.

[00502] Вкратце, колонку с белком А сначала уравнивали буфером PBS, содержащим 50 мМ PBS и 0,15 М NaCl (pH 7,2), при скорости потока 150 см/ч и объеме, который в шесть раз превышает объем колонки. Супернатант культуральной среды (pH доводили до 7,2) пропускали через колонку со скоростью потока 150 см/ч. После дальнейшего уравнивания колонку промывали 50 мМ цитратом натрия (pH 3,5) и собирали элюат, содержащий антитела к Psl. Полноразмерные антитела IgG1 подвергали оценке биологической активности *in vivo* и *in vitro*. Анализы функционального скрининга *in vitro* включали анализ опсонофагоцитарного уничтожения (ОПК) и анализ прикрепления клеток с использованием линии эпителиальных клеток A549. Антитела, использованные в эксперименте *in vivo*, подвергали удалению эндотоксина, чтобы уменьшить влияние эндотоксина на результаты эксперимента.

Антитела к Psl ингибируют прикрепление *P. aeruginosa* к эпителиальным клеткам легких человека A549.

[00503] Этот эксперимент показывает, что антитела к Psl ингибируют связывание *P. aeruginosa* с эпителиальными клетками. Люминесцентные бактерии *P. aeruginosa* PAO1(O5)-LUX были сконструированы с помощью системы транспозонов PTN 7, как описано в (Choi KH, et al. Вставка mini-Tn7 в бактерии с одиночными сайтами attTn7: пример *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Nature Protocols, 2006, 1(1):153-161). Блокирующую активность антител-кандидатов определяли путем определения значения сигнала люминесценции люминесцентной *P. aeruginosa*. Антитела к Psl добавляли к конфлюэнтному монослою клеток A549 (линия клеток альвеолярного базального эпителия аденокарциномы человека), посеянных в белые 96-луночные планшеты (Nunclon Delta) в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Затем в клетки добавляли люминесцентную *P. aeruginosa* PAO1(O5)-LUX в фазе логарифмического роста при множественности заражения (MOI) 10 и инкубировали в течение 1 ч при 37°C и 5% CO₂. Затем клетки A549 промывали для удаления

неприкрепленных бактерий с последующим добавлением культуральной среды 2YT. Количество бактерий определяли после кратковременной инкубации при 37°C. В качестве эталонных антител использовали Cam-003 и Wapr-001. В самосветящемся модуле считывали значение интенсивности люминесценции для всего планшета. Значение, полученное из анализа с эталонным антителом Cam-003 в насыщенной дозе (300 мкг/мл), обозначали как 100% ингибирование, а значение из анализа без добавления антитела к Psl, обозначали как 0% ингибирование, при котором рассчитывали относительный ингибирующий эффект антитела к Psl. Значения IC50 для ингибирования антител рассчитывали с использованием 4-параметрического метода GraphPad Prism версии 6.

[00504] Как показано на ФИГ. 1А-1В и в Таблице 9, все антитела к Psl проявляли значительно более высокую эффективность в блокировании прикрепления *P. aeruginosa* к клеткам A549 по сравнению с эталонным антителом Wapr-001, а также проявляли лучшую или сравнимую эффективность в блокировании прикрепления *P. aeruginosa* к клеткам A549 по сравнению с эталонным антителом Cam-003.

Таблица 9 Эффективность антител к Psl в блокировании прикрепления штаммов *P. aeruginosa* к клеткам A549

Антитело	АТТ(IC50 мкг/мл)	Антитело	АТТ(IC50 мкг/мл)
Cam-003	3,39	3G8	2,81
Wapr-001	21,83	4D1	1,80
P59	2,29	8D10	3,67
2A2	2,21	8H5	4,17
6G7	2,43	4C1	1,03
7H9	1,20	9C2	3,04
3F12	2,12	P25	4,05
1D10	1,02		

Оценка антител к Psl в стимуляции ОРК *P. aeruginosa*

[00505] В этом эксперименте показаны антитела к Psl, которые опосредуют опсонофагоцитарное уничтожение (ОРК) *P. aeruginosa*. Люминесцентные бактерии *P. aeruginosa* PAO1(O5)-LUX были сконструированы с помощью системы транспозонов PTN-7. Активность антител к Psl определяют путем определения значения люминесцентного сигнала люминесцентной *P. aeruginosa*. Анализы ОРК проводили, как описано в (DiGiandomenico, A., et al., *Infect Immun* 72,7012-7021(2004)) Вкратце, анализы проводили в 96-луночных планшетах с сывороткой крольчат (CREATIVE DIAGNOSTICS, № по каталогу DAG136), используя в качестве источника комплемента дифференцированные клетки HL-

60, люминесцентную *P. aeruginosa* PAO1(O5)-LUX в логарифмической фазе роста, и серийно разведенные антитела к Psl. В частности, клетки HL-60 дифференцировали в полиморфноядерные лейкоциты человека (PMN) с использованием методов, известных в данной области (Fleck R A, et al. Use of HL-60 Cell Line To Measure Opsonic Capacity of Pneumococcal Antibodies[J]. Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology, 2005, 12(1):19). 96-луночные планшеты покрывали PMN, 2 мл сыворотки крольчат разбавляли таким же объемом культуральной среды и добавляли в планшет по 25 мкл на лунку. Антитело к Psl подвергали 3-кратному разведению и добавляли в планшеты по 10 мкл на лунку. Затем в лунку добавляли люминесцентную *P. aeruginosa* PAO1(O5)-LUX в логарифмической фазе при множественности заражения (MOI) 0,1. Количество бактерий определяли после 4-часовой инкубации при 37°C и 5% CO₂, считывая значение интенсивности люминесценции. В качестве эталонных антител использовали Cam-003 и Wapr-001. Значение, полученное из анализа с эталонным антителом Cam-003 в насыщенной дозе (300 мкг/мл), обозначали как 100% ОРК, а значение из анализа без добавления антитела к Psl обозначали как 0% ОРК, с которым рассчитывали процент ОРК антител к Psl. Значения EC50 для антител рассчитывали с использованием 4-параметрического метода GraphPad Prism версии 6.

[00506] Как показано на ФИГ. 1C-1D и в таблице 10, все антитела к Psl продемонстрировали значительно более высокую эффективность в стимулировании ОРК *P. aeruginosa* по сравнению с эталонным антителом Wapr-001 и показали лучшую или сравнимую эффективность в стимулировании ОРК *P. aeruginosa* по сравнению с эталонным антителом Cam-003.

Таблица 10 Эффективность антител к Psl в стимуляции ОРК *P. aeruginosa*

Антитело	ОРК (EC50 мкг/мл)	Антитело	ОРК (EC50 мкг/мл)
Cam-003	0,3753	1D10	0,1830
Wapr-001	5,5241	3G8	0,2218
P59	0,1127	4D1	0,5088
2A2	0,1439	8D10	0,2515
6G7	0,0986	8H5	0,1038
7H9	0,0926	4C1	0,1696
3F12	0,1258	9C2	0,3599

Пример 3: Полноразмерные антитела к Psl в широком диапазоне нейтрализуют штаммы *P. aeruginosa*

[00507] Чтобы изучить, могут ли антитела к Psl нейтрализовать широкий спектр штаммов *P. aeruginosa*, способность антител к Psl ингибировать прикрепление других клинически значимых штаммов *P. aeruginosa* к клеткам A549 и стимулировать ОРК других оценивали клинически значимые штаммы *P. aeruginosa*, например штаммы O1, O6, O16 или O2 *P. aeruginosa*.

Антитела к Psl ингибируют прикрепление различных штаммов *P. aeruginosa* к клеткам A549.

[00508] Антитела к Psl P59, 7H9, 3F12, 2A2 и 6G7 анализировали на предмет их способности ингибировать прикрепление различных штаммов *P. aeruginosa* O1-52/66 (CNCTC 52/66), O6-57/66 (CNCTC 57/66), O16-177/81 (CNCTC 177/81) и O2-53/66 (CNCTC 53/66) к клеткам A549. Люминесцентные бактерии *P. aeruginosa* 52/66 (O1)-LUX, 57/66 (O6)-LUX, 177/81 (O16)-LUX и 53/66 (O2)-LUX были сконструированы с помощью системы транспозонов PTN 7, как описано в (Choi KH, et al. Вставка mini-Tn7 в бактерии с одиночными сайтами attTn7: пример *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Nature Protocols, 2006, 1(1):153-161), и анализ ингибирования прикрепления клеток A549 проводили, как описано в примере 2.

[00509] Как показано на ФИГ. 2A-2D и в таблице 11, mAb против Psl P59, 7H9, 3F12, 2A2 и 6G7 показали хорошую эффективность в ингибировании прикрепления *P. aeruginosa* штаммов O1-52/66, O6-57/66, O16-177/81 или O2-53/66 к клеткам A549.

Таблица 11: Эффективность антител к Psl в блокировании прикрепления различных штаммов *P. aeruginosa* к клеткам A549

	Штамм <i>P. aeruginosa</i>			
Антитело	O1-52/66	O6-57/66	O16-177/81	O2-53/66
	IC50 (мкг/мл)	IC50 (мкг/мл)	IC50 (мкг/мл)	IC50 (мкг/мл)
P59	13,58	5,50	3,07	0,96
7H9	6,10	1,46	2,44	0,46
3F12	8,73	2,49	2,97	1,33
2A2	4,28	2,25	5,71	1,36
6G7	6,89	2,94	3,89	1,60

Антитела к Psl стимулируют ОРК различных штаммов *P. aeruginosa*

[00510] Антитела к Psl P59, 7H9 и 3F12 анализировали на их способность стимулировать ОРК различных штаммов *P. aeruginosa* (штаммы O6-57/66, O16-177/81, O1-52/66 и O2-53/66) по сравнению с эталонным антителом psl0096. Люминесцентные бактерии *P. aeruginosa* 57/66 (O6)-LUX, 177/81 (O16)-LUX, 52/66 (O1)-LUX и 53/66 (O2)-LUX были сконструированы с помощью системы транспозонов PTN 7, и анализ стимулирования ОРК выполняли, как описано в примере 2.

[00511] Как показано на ФИГ. 3А-3D и в таблице 12, mAb против Psl P59, 7Н9 и 3F12 продемонстрировали сравнимую или лучшую эффективность в стимулировании ОРК штаммов O6-57/66, O16-177/81, O1-52/66 или O2-53/66 по сравнению с эталонным антителом psl0096.

5 **Таблица 12: Эффективность антител против различных штаммов Psl в стимуляции ОРК *P. aeruginosa***

	Штамм <i>P. aeruginosa</i>			
Антитело	O6-57/66	O16-177/81	O1-52/66	O2-53/66
	EC50 (мкг/мл)	EC50 (мкг/мл)	EC50 (мкг/мл)	EC50 (мкг/мл)
psl0096	0,1004	0,1179	0,0417	0,1510
P59	0,1015	0,0805	0,0603	0,1343
7Н9	0,0572	0,0717	0,1423	0,1505
3F12	0,0716	0,1473	0,1096	0,1287

Пример 4: Идентификация полноразмерных вариантов антител к Psl, сохраняющих биологическую активность

- 10 **[00512]** Для уменьшения изомеризации и дезамидирования антитела была создана панель вариантов полноразмерных антител к Psl 7Н9, P59 или 3F12 формы IgG1, содержащих одиночные или комбинированные мутации в доменах V_H и V_L, и очищены способами, известными в данной области, и подвергнуты анализу блокирования прикрепления A549 и анализу стимулирования ОРК, как описано в примере 2, для оценки
- 15 их биологической активности. Cam-003 использовали в качестве эталонного антитела. Значения IC50 для ингибирования прикрепления *P. aeruginosa* PAO1(O5) к клеткам A549 и значения EC50 для стимуляции ОРК *P. aeruginosa* PAO1(O5) вариантов показаны в таблице 13-18 ниже, демонстрируя, что все варианты антител-кандидатов с описанными мутациями проявляют сравнимые или лучшие функции по сравнению с эталонным
- 20 антителом Cam-003. Нумерация последовательностей иллюстративных переменных доменов тяжелой цепи и легкой цепи вариантов антитела к Psl показана в Таблице 6.

Таблица 13: Эффективность вариантов антитела 7Н9 к Psl в блокировании прикрепления *P. aeruginosa* к клеткам A549

Варианты антитела	ATT (IC50 мкг/мл)	Варианты антитела	ATT (IC50 мкг/мл)
Cam-003	3,39	7Н9-m13	2,11
7Н9	1,20	7Н9-m14	1,71
7Н9-m01	1,78	7Н9-m15	1,83
7Н9-m02	2,75	7Н9-m16	1,43

7H9-m03	2,21	7H9-m17	1,72
7H9-m04	3,77	7H9-m18	1,70
7H9-m05	3,48	7H9-m19	2,04
7H9-m06	1,14	7H9-m20	1,95
7H9-m07	0,92	7H9-m21	1,05
7H9-m08	0,64	7H9-m22	0,83
7H9-m09	0,95	7H9-m23	1,25
7H9-m10	1,73	7H9-m24	1,457
7H9-m11	1,42	7H9-m25	1,53
7H9-m12	1,52		

Таблица 14: Эффективность вариантов антитела 7H9 против Psl в стимулировании ОРК *P. aeruginosa*

Варианты антитела	ОРК (EC50 мкг/мл)	Варианты антитела	ОРК (EC50 мкг/мл)
Cam-003	0,3753	7H9-m10	0,0512
7H9	0,0926	7H9-m15	0,0490
7H9-m01	0,0869	7H9-m16	0,0650
7H9-m02	0,0758	7H9-m17	0,0410
7H9-m03	0,0536	7H9-m18	0,0266
7H9-m05	0,0420	7H9-m23	0,0284
7H9-m07	0,0662	7H9-m24	0,0846
7H9-m08	0,0383	7H9-m25	0,0812
7H9-m09	0,0534	7H9-m26	0,0491

Таблица 15: Эффективность вариантов антитела P59 против Psl в блокировании прикрепления *P. aeruginosa* к клеткам A549

Варианты антитела	АТТ (IC50 мкг/мл)	Варианты антитела	АТТ (IC50 мкг/мл)
Cam-003	3,39	P59-m17	1,53
P59	2,29	P59-m18	1,85
P59-m01	3,48	P59-m19	2,47
P59-m02	2,51	P59-m20	2,21
P59-m03	2,85	P59-m21	2,52
P59-m04	2,32	P59-m22	4,61

P59-m05	1,80	P59-m23	2,53
P59-m06	2,57	P59-m24	2,66
P59-m07	1,60	P59-m25	2,01
P59-m08	2,02	P59-m26	3,49
P59-m09	2,02	P59-m27	2,67
P59-m10	2,26	P59-m28	2,22
P59-m11	2,16	P59-m29	3,11
P59-m12	3,09	P59-m30	2,21
P59-m13	3,43	P59-m31	3,19
P59-m14	3,33	P59-m32	2,76
P59-m15	2,93	P59-m33	2,75
P59-m16	2,14		

Таблица 16: Эффективность вариантов антитела P59 против Psl в стимулировании ОРК *P. aeruginosa*

Варианты антитела	ОРК (EC50 мкг/мл)	Варианты антитела	ОРК (EC50 мкг/мл)
Cam-003	0,3753	P59-m15	0,0649
P59	0,1127	P59-m16	0,0530
P59-m03	0,0542	P59-m17	0,1110
P59-m04	0,0503	P59-m18	0,1063
P59-m05	0,0454	P59-m21	0,0839
P59-m07	0,1151	P59-m22	0,1062
P59-m13	0,1319	P59-m23	0,2215

Таблица 17: Эффективность варианта антитела 3F12 к Psl в блокировании прикрепления *P. aeruginosa* к клеткам A549

Варианты антитела	АТТ (IC50 мкг/мл)
Cam-003	3,39
3F12	2,12
3F12-m01	1,279

- 5 **Таблица 18: Эффективность варианта антитела 3F12 к Psl в стимулировании ОРК *P. aeruginosa***

Варианты антитела	ОРК (EC50 мкг/мл)
-------------------	-------------------

Cam-003	0,3753
3F12	0,1258
3F12-m01	0,1233

Варианты антител к Psl в широком диапазоне нейтрализуют штаммы *P. aeruginosa*

[00513] Чтобы изучить, могут ли эти варианты нейтрализовать широкий спектр штаммов *P. aeruginosa*, оценивали способность этих вариантов блокировать присоединение *P.*

5 *aeruginosa* к клеткам A549 и опосредовать активность ОРК против других клинически значимых штаммов *P. aeruginosa*, например, O1, O6, O16 или O2 штаммов *P. aeruginosa*.

Варианты антител к Psl блокируют прикрепление различных штаммов *P. aeruginosa* к клеткам A549

[00514] Варианты антител к Psl P59-m21 и 7H9-m23 дополнительно анализировали на их
10 способность блокировать прикрепление различных штаммов *P. aeruginosa*, а именно штаммов O1-52/66, O2-53/66, O6- 57/66 и O16-177/81 к клеткам A549. Люминесцентные бактерии *P. aeruginosa* 52/66 (O1)-LUX, 53/66 (O2)-LUX, 57/66 (O6)-LUX и 177/81 (O16)-LUX были сконструированы с помощью системы транспозонов PTN 7, и анализ ингибирования прикрепления клеток A549 проводили, как описано в примере 2.

15 **[00515]** Как показано на ФИГ. 4A-4D и в таблице 19, варианты антител к Psl P59-m21 и 7H9-m23 показали хорошую эффективность в блокировании прикрепления штаммов *P. aeruginosa* O1-52/66, O2-53/66, O6-57/66 или O16-177/81 к клеткам A549.

Таблица 19: Эффективность вариантов антител к Psl в блокировании прикрепления различных штаммов *P. aeruginosa* к клеткам A549

Варианты антитела	Штамм <i>P. aeruginosa</i>			
	O1-52/66 IC50 (мкг/мл)	O2-53/66 IC50 (мкг/мл)	O6-57/66 IC50 (мкг/мл)	O16-177/81 IC50 (мкг/мл)
P59-m21	7,63	1,94	2,38	4,90
7H9-m23	5,04	0,72	1,20	1,69

20 Варианты антител к Psl стимулируют ОРК различных штаммов *P. aeruginosa*

[00516] Варианты антител к Psl P59-m21 и 7H9-m23 анализировали на их способность стимулировать ОРК различных штаммов *P. aeruginosa*, а именно штаммов O1-52/66, O16-177/81, O6-57/66 и O2-53/66 по сравнению с эталонным антителом psl0096.

25 Люминесцентные бактерии *P. aeruginosa* 52/66 (O1)-LUX, 177/81 (O16)-LUX, 57/66 (O6)-LUX и 53/66 (O2)-LUX были сконструированы с помощью системы транспозонов PTN 7, и анализ стимулирования ОРК выполняли, как описано в примере 2.

[00517] Как показано на ФИГ. 5А-5D и в таблице 20, варианты антител к Psl P59-m21 и 7H9-m23 проявляли сравнимую или лучшую эффективность в стимулировании ОРК О1-52/66, О16-177/81, О6-57/66 или О2- 53/66 по сравнению с эталонным антителом psl0096.

Таблица 20: Эффективность вариантов антител против различных штаммов Psl в стимуляции ОРК *P. aeruginosa*

	Штамм <i>P. aeruginosa</i>			
клоны mAb	О1-52/66 EC50 (мкг/мл)	О16-177/81 EC50 (мкг/мл)	О6-57/66 EC50 (мкг/мл)	О2-53/66 EC50 (мкг/мл)
psl0096	0,1174	0,0526	0,0642	0,3055
P59-m21	0,2435	0,0584	0,0713	0,1225
7H9-m23	0,3214	0,0912	0,0562	0,1787

Пример 5: Характеристика специфичности связывания антител к Psl

Аффинность связывания вариантов антител к Psl

[00518] Кинетику связывания и аффинность вариантов антител к Psl 3F12-m01, 7H9-m23, P59-m21 и эталонного антитела psl0096 против Psl тестировали с помощью BLI (биослойной интерферометрии), как показано в таблице 21.

Таблица 21 Аффинность связывания вариантов анти- Psl антител к Psl

Антитело	Kon(1/Mc)	Kdis(1/c)	Kd (M)
3F12-m01	1,81E+05	1,65E-03	9,10E-09
7H9-m24	3,90E+05	8,32E-04	2,13E-09
P59-m21	2,36E+05	1,84E-03	7,80E-09
psl0096	4,37E+05	1,42E-03	3,24E-09

Связывание с рекомбинантным штаммом *P. aeruginosa* WFPA801 или WFPA800

[00519] Специфичность связывания антител к Psl и эталонного антитела psl0096 со штаммом WFPA801 или WFPA800 тестировали с использованием ELISA в соответствии с описанным ранее способом (см. Ma, L., et al, 2006, *J Bacteriol* 188: 8213–8221). Вкратце, в этом исследовании использовали WFPA800 (Δpsl), мутант *P. aeruginosa* PAO1 с делецией промотора *psl*, или WFPA801 ($p_{BAD-psl}$), *psl*-индуцируемый штамм. Планшеты для ELISA покрывали штаммом WFPA801 или WFPA800 при 4°C в течение ночи. После блокировки добавляли серийные разведения антител и инкубировали при 37°C в течение 1 часа. После промывания добавляли антитело против человеческого IgG, меченное щелочной фосфатазой (Goat Anti-Human IgG (полная молекула)-HRP, Sigma, A8667), и инкубировали при 37°C в течение 1 часа. В каждую лунку добавляли PNPP для

проявления цвета. Для прекращения реакции использовали 3М NaOH. Сигналы считывали устройством для считывания микропланшетов при 410 нм.

[00520] Как показано на ФИГ. 6А-6В и в таблице 22, антитела к Psl 3F12, 7H9-m23, P59-m21 и эталонное антитело psl0096 демонстрируют низкие уровни связывания со штаммом WFPA800. Напротив, все протестированные антитела демонстрировали высокие уровни специфического связывания со штаммом WFPA801.

Таблица 22. Эффективность антител к Psl. Перекрестная реактивность с WFPA801.

Антитело	3F12	7H9-m23	P59-m21	psl0096
EC50 (мкг/мл)	0,167	0,203	0,070	0,183

Неспецифичность антител к Psl

[00521] Антитела к Psl 3F12, 7H9-m23 и P59-m21 были дополнительно охарактеризованы на предмет их неспецифичности связывания по сравнению с эталонным антителом psl0096.

[00522] *Перекрестная реактивность с частицами BV:* С помощью ELISA антитела к Psl и эталонное антитело psl0096 тестировали на перекрестную реактивность с частицами BV согласно способу, описанному ранее (см. Hötzel I, et al, 2012, mAbs 4:6, 753–760). В качестве положительного контроля использовали лензилумаб, а в качестве отрицательного контроля - тилдракизумаб. Оценка BV представляет собой отношение значения OD анализа с тестируемым антителом к значению OD анализа без добавления антитела.

[00523] Как показано на ФИГ. 7 и в таблице 23, положительный контроль демонстрировал высокий уровень связывания с частицами BV. Напротив, антитела 3F12, 7H9-m23 или P59-m21 продемонстрировали очень низкий уровень связывания с частицами BV, который ниже или сопоставим с эталонным антителом psl0096, как и в случае отрицательного контроля.

Таблица 23 Эффективность антител к Psl. Перекрестная реактивность с частицами BV

Антитело	3F12	7H9-m23	P59-m21	psl0096	Лензилумаб	Тилдракизумаб
Оценка BV	1,1	1,5	1,1	2,1	18,4	1,0

[00524] В совокупности эти результаты показывают, что антитела к Psl 3F12, 7H9-m23 и P59-m21 демонстрируют сравнимые или более низкие уровни неспецифического связывания по сравнению с эталонным антителом psl0096.

Пример 6: Антитела к Psl ингибируют образование биопленки штаммом *P. aeruginosa* PAO1(O5)

[00525] *P. aeruginosa* является наиболее распространенным модельным организмом для развития биопленки, поскольку он долгое время был связан с образованием биопленки при хронических муковисцидозных инфекциях легких. Формирование биопленки является важным механизмом, ведущим к колонизации хронической инфекции и устойчивости к антибиотикам. Полисахарид Psl является важным компонентом *Pseudomonas aeruginosa* для формирования биопленки, и теоретически эффективные антитела к Psl должны ингибировать образование биопленки. Способность антител к Psl 3F12, P59-m21, 7H9-m23 и эталонного антитела psl0096 ингибировать образование биопленки *P. aeruginosa* была продемонстрирована в следующем эксперименте, где ВИЧ-нейтрализующее антитело 10E8 (Huang J, et al., Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody. Nature. 2012 Nov 15;491(7424):406-12), использовали в качестве отрицательного контроля, названного здесь HIV-10E8. Вкратце, колонию *P. aeruginosa* собирали в жидкую среду и культивировали в течение ночи при 37°C. Значение OD600 среды, содержащей *P. aeruginosa*, доводили до 1,0 и разводили в 10⁶ раз, а 100 мкл разбавленной *P. aeruginosa* и антитела к Psl добавляли в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 24 часов при 30°C. Затем культуральную среду осторожно удаляли, а планшет промывали 3 раза стерильной водой, тем самым удаляя бактерии, не образующие биопленку. В каждую лунку добавляли 150 мкл 1% кристаллического фиолетового на 20 минут для окрашивания. Планшет промывали стерильной водой 3 раза, добавляли 150 мкл 33% уксусной кислоты и инкубировали в течение 20 минут для выделения кристаллического фиолетового. Уксусную кислоту, содержащую кристаллический фиолетовый, переносили в другую лунку и считывали значения оптической плотности при 490 нм. Значение OD490 анализа без добавления антитела к Psl было обозначено как 100 % образования биопленки, а значение анализа без добавления *P. aeruginosa* было обозначено как 0 % образования биопленки, при этом рассчитывали процент образования биопленки.

[00526] Как показано на ФИГ. 8, все протестированные антитела к Psl проявляли заметные эффекты в отношении ингибирования образования биопленки при дозировке в диапазоне от 300 до 900 мкг/мл по сравнению с отрицательным контролем ($P < 0,05$). В частности, антитела к Psl 3F12, 7H9-m23 и P59-m21 проявляли лучшую или сравнимую эффективность в ингибировании образования биопленки по сравнению с эталонным антителом psl0096.

Пример 7: Показатели выживаемости животных, получавших лечение антителами к Psl, в мышинной модели бактериемии *P. aeruginosa*

[00527] Оценивали способность антител к Psl улучшать выживаемость в мышинной модели бактериемии. HIV-10E8 использовали в качестве отрицательного контроля. Модель мышинной бактериемии, вызванной внутрибрюшинной инфекцией, создавали, как описано ранее (см. Warrener et al., 2014, Antimicrob. Agents Chemother., 58, 4384–4391).

- 5 Улучшение выживаемости в модели бактериемии у мышей с помощью антитела к Psl в более высокой дозе

[00528] Способность антитела к Psl P59 (в более высокой дозе 15 мг/кг массы мыши) улучшать выживаемость в модели бактериемии у мышей оценивали по сравнению с эталонным антителом Cam-003. HIV-10E8 использовали в качестве отрицательного

10

[00529] Чтобы индуцировать модель бактериемии у мышей, мышей BALB/c в возрасте 7-8 недель (Vital River Laboratory) случайным образом распределяли по группам, по 8-10 мышей в каждой группе. Антитела вводили внутрибрюшинно (в/б) за 24 часа до заражения в дозе 15 мг/кг массы мыши. Мышей внутрибрюшинно инокулировали *P. aeruginosa* (штамм O6-57/66), который может обеспечивать высоковирулентный цитотоксический серотип *P. aeruginosa*, связанный с клиническими заболеваниями, в дозе, вдвое превышающей летальную ($2 \times LD_{90} = 5 \times 10^5$ КОЕ). Выживаемость мышей регистрировали в течение 5 дней после заражения.

15

[00530] Как показано на ФИГ. 9А, при удвоенной летальной дозе ($2 \times LD_{90}$) инокуляции *P. aeruginosa* антитело к Psl P59 демонстрировало значительно лучшую защиту, чем эталонное антитело Cam-003 при той же дозе ($P < 0,05$). Различия в выживаемости рассчитывали с помощью логарифмического рангового критерия.

20

Улучшение выживаемости в модели бактериемии у мышей с помощью антитела к Psl в более низкой дозе

25

[00531] Оценивали способность антител Psl P59, 1D10, 7H9, 2A2 и 6G7 (при более низкой дозе антитела 10 мг/кг массы мыши) улучшать выживаемость в модели бактериемии у мышей по сравнению с эталонным антителом CAM-003. HIV-10E8 использовали в качестве отрицательного контроля.

[00532] Мышей BALB/c в возрасте 7-8 недель (Vital River Laboratory) случайным образом распределяли по группам, по 8-10 мышей в каждой группе. Антитела вводили внутрибрюшинно (в/б) за 24 часа до заражения в дозе 10 мг/кг массы мыши. Мышей внутрибрюшинно инокулировали *P. aeruginosa* (штамм O6-57/66) в тройной летальной дозе ($3 \times LD_{90} = 7 \times 10^5$ КОЕ). Выживаемость мышей регистрировали в течение 6 дней после заражения.

30

35

[00533] Как показано на ФИГ. 9В, при трехкратной летальной дозе ($3 \times LD_{90}$) инокуляции *P. aeruginosa* и более низкой дозе антитела 10 мг/кг массы мыши все антитела к Psl продемонстрировали значительное улучшение выживаемости по сравнению с отрицательным контролем HIV-10E8 ($P < 0.05$). Кроме того, антитела к Psl 7H9 и 6G7

продemonстрировали значительно более высокое улучшение выживаемости, чем эталонное антитело Cam-003 ($P < 0,05$), в то время как антитела к Psl P59, 1D10 и 2A2 продемонстрировали сравнимое или более высокое улучшение выживаемости по сравнению с эталонным антителом Cam-003. Различия в выживаемости рассчитывали с помощью логарифмического рангового критерия.

Улучшение выживаемости в модели бактериемии у мышей с помощью антитела к Psl с более низкой дозой и более высокой инокуляцией *P. aeruginosa*

[00534] Способность антител к Psl 3F12 и 7H9 улучшать выживаемость в модели бактериемии у мышей при более низкой дозе антитела 10 мг/кг массы мыши и более высокой инокуляции *P. aeruginosa* ($4 \times LD_{90} = 9 \times 10^5$ КОЕ) оценивали по сравнению с эталонным антителом psl0096. HIV-10E8 использовали в качестве отрицательного контроля.

[00535] Мышей BALB/c в возрасте 7-8 недель (Vital River Laboratory) случайным образом распределяли по группам, по 8-10 мышей в каждой группе. Антитела к Psl вводили внутривентриально (в/б) за 24 часа до заражения в дозе 10 мг/кг массы мыши. Мышей внутривентриально инокулировали *P. aeruginosa* (штамм О6-57/66) в четырехкратной летальной дозе ($4 \times LD_{90} = 9 \times 10^5$ КОЕ). Выживаемость мышей регистрировали в течение 6 дней после заражения.

[00536] Как показано на ФИГ. 9C, при 4-кратной летальной дозе ($4 \times LD_{90}$) инокуляции *P. aeruginosa* и более низкой дозе антитела 10 мг/кг массы мыши антитела к Psl 3F12 и 7H9 демонстрировали значительно более высокое улучшение выживаемости, чем эталонное антитело psl0096 ($P < 0,05$). Различия в выживаемости рассчитывали с помощью логарифмического рангового критерия.

Улучшение выживаемости в модели бактериемии у мышей с помощью вариантов антител к Psl

[00537] Оценивали способность вариантов антител к Psl 7H9-m23, 7H9-m24, 7H9-m25, 3F12-m01 и P59-m21 улучшать выживаемость в модели бактериемии у мышей при более низкой дозе антитела (10 мг/кг массы мыши) и более высокой инокуляции *P. aeruginosa* ($4 \times LD_{90} = 9 \times 10^5$ КОЕ). HIV-10E8 использовали в качестве отрицательного контроля.

[00538] Мышей BALB/c в возрасте 7-8 недель (Vital River Laboratory) случайным образом распределяли по группам, по 8-10 мышей в каждой группе. Варианты антител к Psl вводили внутривентриально (в/б) за 24 часа до заражения в дозе 10 мг/кг массы мыши. Мышей внутривентриально инокулировали *P. aeruginosa* (штамм О6-57/66) в четырехкратной летальной дозе ($4 \times LD_{90} = 9 \times 10^5$ КОЕ). Выживаемость мышей регистрировали в течение 6 дней после заражения.

[00539] Как показано на ФИГ. 9D, при 4-кратной летальной дозе ($4 \times LD_{90}$) инокуляции *P. aeruginosa* и более низкой дозе антитела 10 мг/кг массы мыши все варианты антител к Psl 7H9-m23, 7H9-m24, 7H9-m25, 3F12-m01 и P59-m21 продемонстрировали значительное

улучшение выживаемости по сравнению с отрицательным контролем HIV-10E8 ($P<0,05$). Различия в выживаемости рассчитывали с помощью логарифмического рангового критерия.

5 Пример 8: Варианты антител к Psl уменьшают нагрузку на органы в мышинной модели острой пневмонии

[00540] Оценивали способность вариантов антител к Psl 3F12-m01, 7H9-m24 и P59-m21 уменьшать нагрузку на органы *P. aeruginosa* в мышинной модели острой пневмонии. HIV-10E8 использовали в качестве отрицательного контроля.

- 10 **[00541]** Мышам BALB/c в возрасте 7-8 недель (Vital River Laboratory) вводили антитела или PBS внутривентрально (i.p.) за 24 часа до заражения в дозе 15 мг/кг массы мыши. Чтобы вызвать острую пневмонию, мышам интраназально вводили *P. aeruginosa* (штамм 57/66) в количестве 5×10^6 КОЕ. Через 24 часа после инфицирования мышей подвергали эвтаназии с последующим забором легких, селезенки и почек для определения единиц, образующих жизнеспособные бактерии (в КОЕ), которые представляли нагрузку *P. aeruginosa* в соответствующем образце органа.

[00542] Как показано на ФИГ. 10, все варианты антител к Psl 3F12-m01, 7H9-m24 и P59-m21 проявляли лучшую эффективность в снижении нагрузки на органы в легких, селезенке и почках по сравнению с отрицательным контролем HIV-10E8 ($P<0,05$).

20

Пример 9: Комбинированное лечение инфекции *P. aeruginosa* с использованием антител к Psl с антибиотиками

Улучшение выживаемости в модели внутривентральной инфекции у мышей с помощью антител к Psl в комбинации с антибиотиками

- 25 **[00543]** Оценивали способность антител к Psl 3F12 и комбинированного лечения 3F12 с антибиотиками меропенемом, тобрамицином или ципрофлоксацином улучшать выживаемость в мышинной модели внутривентральной инфекции. HIV-10E8 использовали в качестве отрицательного контроля.

- [00544]** Мышам BALB/c в возрасте 7-8 недель (Vital River Laboratory) внутривентрально вводили антитело за 24 часа до заражения или антибиотик через 2 часа после заражения. В частности, мышам вводили либо антитело к Psl 3F12 (7 мг/кг), меропенем (8 мг/кг), тобрамицин (2 мг/кг), ципрофлоксацин (2 мг/кг). Для комбинированного лечения мышам внутривентрально вводили антитело 3F12 (7 мг/кг) за 24 часа до заражения и меропенем (8 мг/кг), тобрамицин (2 мг/кг) или ципрофлоксацин (2 мг/кг) через 2 часа после заражения. соответственно. Чтобы вызвать внутривентральную инфекцию, мышам BALB/c внутривентрально вводили *P. aeruginosa* (штамм 57/66) в тройной летальной дозе ($3 \times LD_{90} = 7 \times 10^5$ КОЕ). Выживаемость мышей регистрировали в течение 5 дней после заражения.
- 30
- 35

[00545] Как показано на ФИГ. 11, при трехкратной летальной дозе ($3 \times LD_{90}$) инокуляции *P. aeruginosa* (штамм 57/66) комбинация 3F12 (по 7 мг/кг) с антибиотиками меропенем (8 мг/кг), тобрамицин (2 мг/кг) или ципрофлоксацин (в дозе 2 мг/кг) продемонстрировали повышенное улучшение выживаемости по сравнению либо с лечением только антителами, либо только с лечением соответствующими антибиотиками ($p < 0,05$). Эти результаты здесь продемонстрировали клинический потенциал использования описанных здесь антител к Psl в комбинации с антибиотиками для нейтрализации *P. aeruginosa*.

Пример 10: Фармакокинетический профиль антител и вариантов антител к Psl

[00546] Для исследования фармакокинетики *in vivo* антитела к Psl 3F12, вариантов 7H9-m23 и P59-m21 по сравнению с эталонным антителом psl0096, уровней 3F12, 7H9-m23, P59-m21 в плазме и эталонного антитела psl0096 у крыс измеряли с течением времени.

[00547] *Фармакокинетический профиль у крыс:* 20 здоровым взрослым крысам аналогичной массы (примерно 0,2 кг) внутривенно вводили 3 мг/кг 3F12, 7H9-m23, P59-m21 или psl0096 соответственно. Кровь собирали через час после инъекции, а затем через 0 часов, 0,5 часа, 2 часа, 8 часов, 1 день, 3 дня, 7 дней, 11 дней, 17 дней, 23 дня, 31 день и 35 дней после инъекции. После центрифугирования плазму использовали для анализа концентрации антител с помощью ELISA. Для эксперимента ELISA полисахарид Psl использовали для покрытия лунок 96-луночного планшета. На следующий день, после промывки PBST, блокирования 200 мкл PBS-молока на час и еще одной промывки PBST, добавляли плазму и инкубировали в течение часа при 37°C. Планшет промывали 0,1% TBST 6 раз перед тем, как в каждую лунку добавляли 100 мкл козьего антитела против Fc человека-AP (1:3000 в PBS) и инкубировали в течение часа. После 6-кратной промывки 0,1% TBST в каждую лунку добавляли 50 мкл pNPP, и в течение 10-20 минут при 37°C проявляли колориметрический сигнал, генерируемый связанной с антителом щелочной фосфатазой. Колориметрические сигналы считывали устройством для считывания микропланшетов при 410 нм.

[00548] Как показано на ФИГ. 12, периоды полувыведения 3F12, 7H9-m23 и P59-m21 при тестировании в.в. дозы (3 мг/кг) были сравнимы с дозой эталонного антитела psl0096, что указывает на то, что антитела к Psl и варианты демонстрируют стабильные фармакокинетические профили, которые сравнимы с эталонным антителом psl0096.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее:

V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 2-3 и 5-12 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 14-15 и 17-23 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 25-26 и 28-34 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и

V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 38-39 и 41-49 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-53 и 55-61 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 63-64, 66-68 и 70-75 или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен.

2. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по п. 1, содержащее:

- (i) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR;

- (ii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39, LC-CDR2, содержащую

- [illegible]

HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR;

- (x) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; или
 - (xi) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23 и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR.
3. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: V_H, содержащий HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 V_H, содержащие аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L, содержащий LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 V_L, содержащие аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104.
 4. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 1-3, содержащее: V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90%

идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 80-81, 83-90 и 159; и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 92-93, 95-97 и 99-104.

5. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по п. 4, содержащее:

- (i) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92;
- (ii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93;
- (iii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95;
- (iv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96;
- (v) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97;
- (vi) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99;
- (vii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100;
- (viii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101;
- (ix) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102;
- (x) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103;

- (xi) V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; или
 - (xii) V_H , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159, и V_L , содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.
6. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее: переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую IHSVH (SEQ ID NO: 4) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую TIISGGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и HC-CDR3, содержащую $X_1X_2X_3X_4$ (SEQ ID NO: 189) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X_1 представляет собой D, Y или N, X_2 представляет собой G или A, X_3 представляет собой D или T, X_4 представляет собой S, A или T; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; LC-CDR2, содержащую HASTLES (SEQ ID NO: 54) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую LQAX₁SLPHT (SEQ ID NO: 158) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X_1 представляет собой N, D, Y, F, P, G, K, H, A, C, E, Q, R, S, T, V, W или L.
7. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по п. 6, содержащее: переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую IHSVH (SEQ ID NO: 4); HC-CDR2, содержащую TIISGGTTTTYAQSFQD (SEQ ID NO: 16); и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 165-169; и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 40); LC-CDR2, содержащую HASTLES (SEQ ID NO: 54); и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 76-78 и SEQ ID NO: 199-212.
8. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 6-7, содержащее:

9. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 6-7, содержащее:
- (i) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере около 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 82, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 94;
 - (ii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 105-110 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 105-110 и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 94;
 - (iii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 82, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 111-127 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 111-127;
 - (iv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 113;
 - (v) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 123; или
 - (vi) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116 или ее

вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 116.

10. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, содержащее:

вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую SSGDYWG (SEQ ID NO: 1) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; HC-CDR2, содержащую SIHNX₁GSTYYNPSLKG (SEQ ID NO: 213) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой S, K или Q; и HC-CDR3, содержащую QFGSETYYX₁GIX₂P (SEQ ID NO: 190) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой N, S, V, T или P, X₂ представляет собой D, Y, C, H, S, R, A, E, G, K, W, V, или Q;

и вариабельный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую RSSQSLLHSX₁GYNYLD (SEQ ID NO: 184) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен, где X₁ представляет собой N, A, V, F, R, G, H, Q, W или P; LC-CDR2, содержащую LGSNRAS (SEQ ID NO: 51) или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен; и LC-CDR3, содержащую MQALQTPX₁T (SEQ ID NO: 214), где X₁ представляет собой R или Y, или ее вариант, содержащий примерно до 3 аминокислотных замен.
11. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по п. 10, содержащее:

вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HC-CDR) 1, содержащую SSGDYWG (SEQ ID NO: 1); HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO:13 и SEQ ID NO:163-164; и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 170-183 и SEQ ID NO: 185-188;

и вариабельный домен легкой цепи (V_L), содержащий определяющую комплементарность область легкой цепи (LC-CDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 191-198; LC-CDR2, содержащую LGSNRAS (SEQ ID NO: 51); и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 62 и SEQ ID NO: 69.

12. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 10-11, содержащее:

- (i) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR;
- (ii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR;
- (iii) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR; или
- (iv) V_H, содержащий HC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HC-CDR2, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 13, и HC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных HC-CDR; и V_L, содержащий LC-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50, LC-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, и LC-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в указанных LC-CDR

13. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 10-11, содержащее:

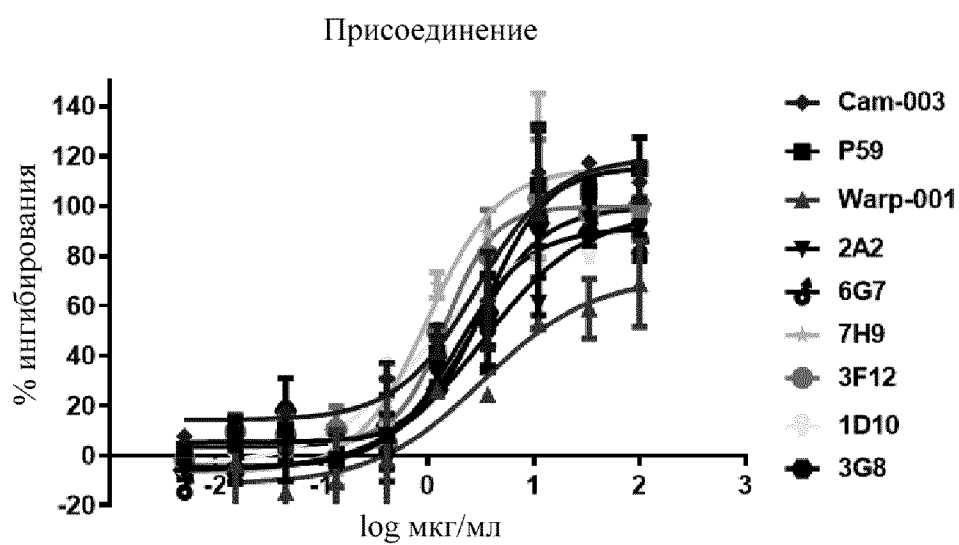
- (i) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или ее вариант, имеющий по меньшей мере около 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 79, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91;
- (ii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 128-139, SEQ ID NO: 149-151, SEQ ID NO: 154-155 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 128-139, SEQ ID NO: 149-151, SEQ ID NO: 154-155, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91;
- (iii) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 151, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 140-148 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 140-148;
- (iv) V_H, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 152-153, SEQ ID NO: 156-157 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность

последовательностей с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO: 152-153, SEQ ID NO: 156-157, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 143; или

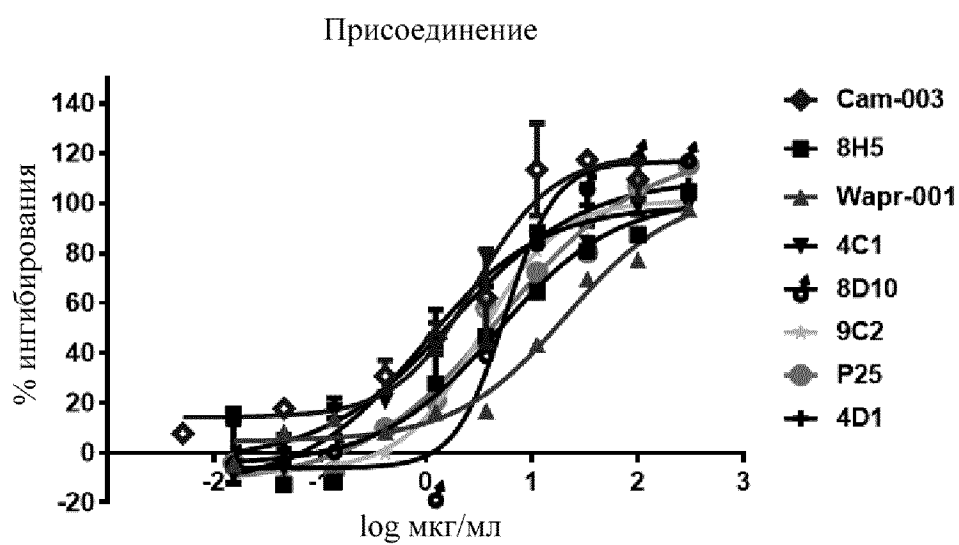
- (v) V_H, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 151, и V_L, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98 или ее вариант, имеющий по меньшей мере примерно 90% идентичность последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98.
14. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas* конкурентно с выделенным антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 1-13, или специфически связывается с тем же эпитопом, что и выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пунктов 1-13.
 15. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 1-14, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит Fc-фрагмент.
 16. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по п. 15, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полноразмерное антитело IgG.
 17. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по п. 16, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой полноразмерное антитело IgG1 или IgG4.
 18. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 1-17, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является химерным, человеческим или гуманизированным.
 19. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 1-14, где указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбрано из группы,

- состоящей из Fab, Fab', F(ab)'₂, Fab'-SH, одноцепочечный Fv (scFv), Fv-фрагмент, dAb, Fd или диатело.
20. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, по любому из пп. 1-19.
 21. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 20.
 22. Выделенная клетка-хозяин, содержащая выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-19, выделенную нуклеиновую кислоту по п. 20 или вектор по п. 21.
 23. Способ получения выделенного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas*, включающий:
 - а) культивирование клетки-хозяина по п. 22 в условиях, эффективных для экспрессии антитела к Psl или его антигенсвязывающего фрагмента; и
 - б) получение из клетки-хозяина экспрессируемого антитела к Psl или его антигенсвязывающего фрагмента
 24. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывается с Psl *Pseudomonas* по любому из пп. 1-19, нуклеиновую кислоту по п. 20, вектор по п. 21 или выделенную клетку-хозяина по п. 22, и фармацевтически приемлемый носитель.
 25. Способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества фармацевтической композиции по п.24.
 26. Способ по п. 25, где заболевание или состояние представляет собой патогенную инфекцию.
 27. Способ по п. 26, где инфекция представляет собой грамотрицательную бактериальную инфекцию.
 28. Способ по п. 27, где бактерия представляет собой *Pseudomonas aeruginosa*.
 29. Способ по любому из пп.25-28, где заболевание или состояние включает один или более симптомов, вызванных инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*.
 30. Способ по п.29, где симптом включает один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, озноб, усталость, боль в мышцах и суставах, отек суставов, головная боль, диарея, кожная сыпь, гной в ранах, бактериемия, острая пневмония, внутрибрюшинная инфекция, инфекции дыхательных путей, септический шок, гнойный артрит, энтерит, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей, кишечные инфекции, язвенный кератит, хронический гнойный средний отит, мастоидит, синусит или эндокардит.

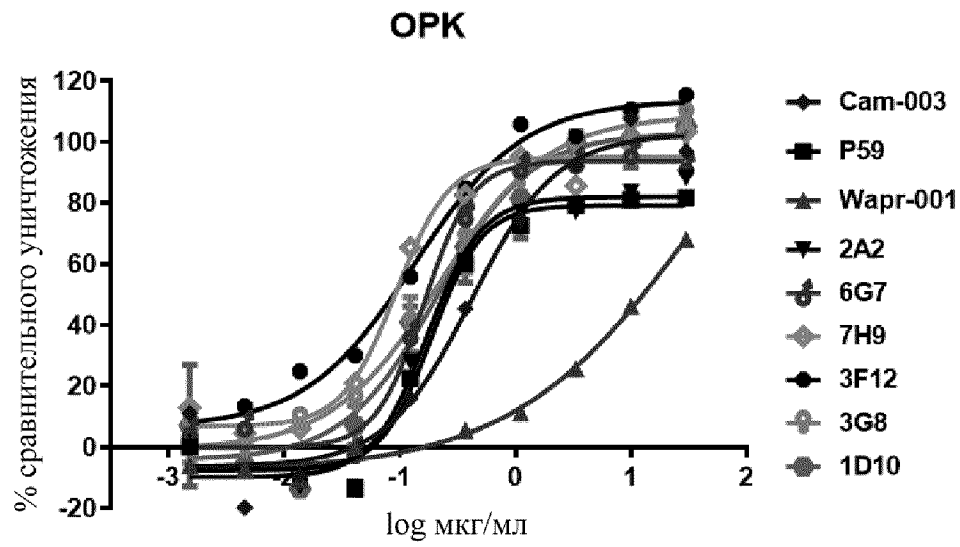
31. Способ по любому из пп. 25-30, дополнительно включающий введение одного или более терапевтических агентов.
32. Способ по п.31, где по меньшей мере один из терапевтических средств представляет собой антибиотик.
33. Способ по п.32, где антибиотик представляет собой один или более из имипенема, тобрамицина, ципрофлоксацина, меропенема или азтреонама.



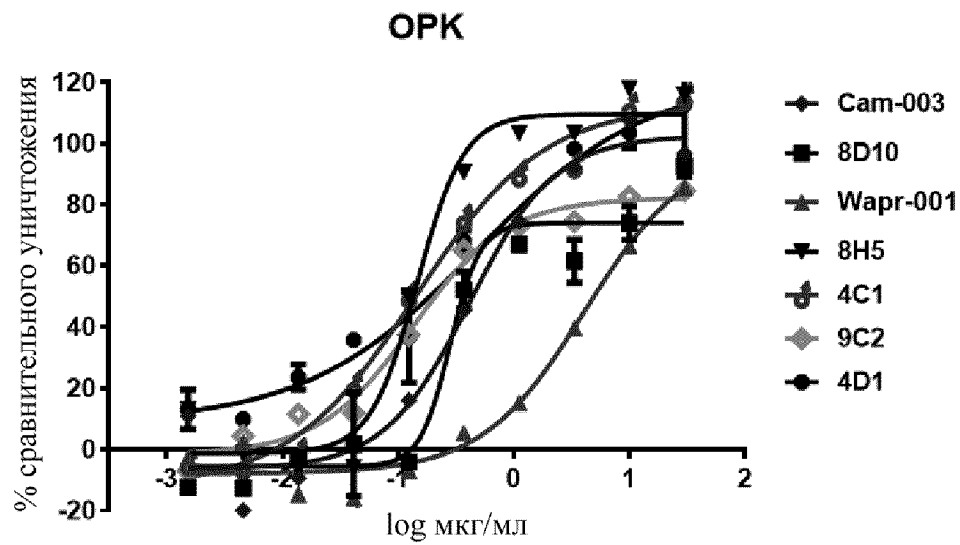
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В

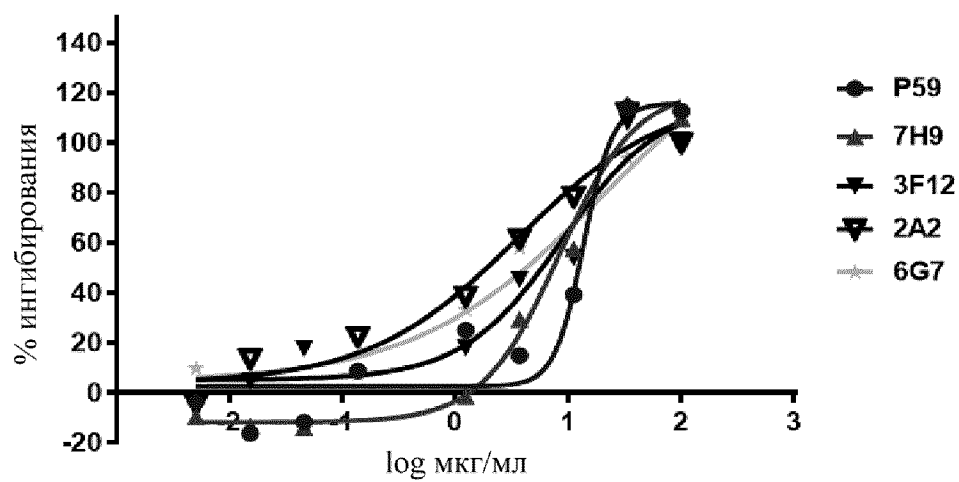


ФИГ. 1С



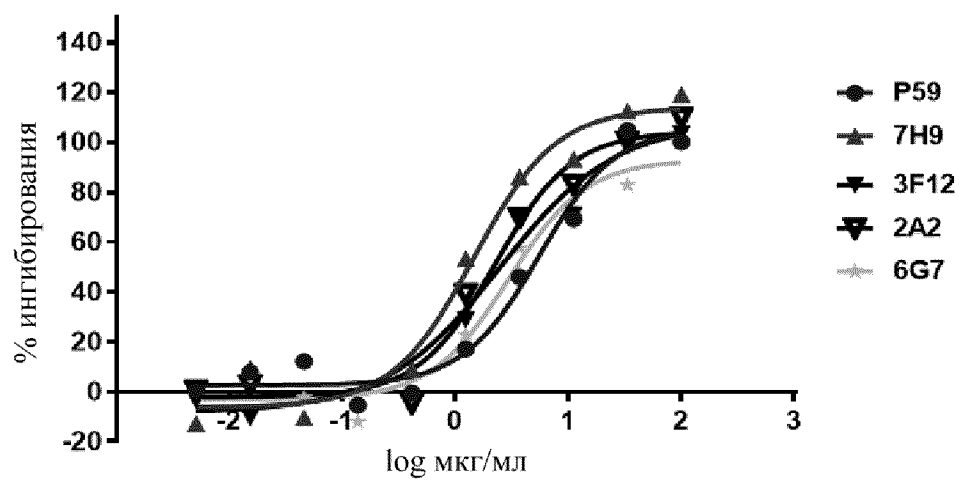
ФИГ. 1D

Присоединение-52/66(O1)



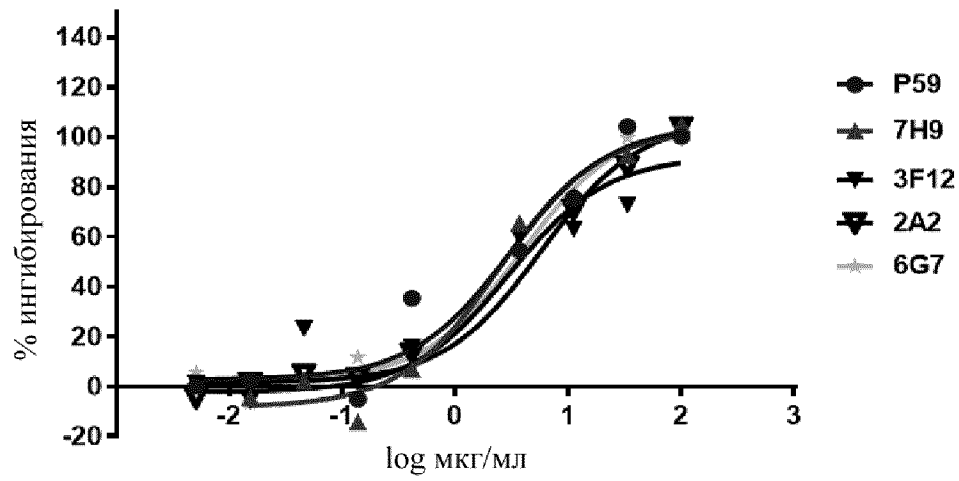
ФИГ. 2А

Присоединение-57/66(O6)



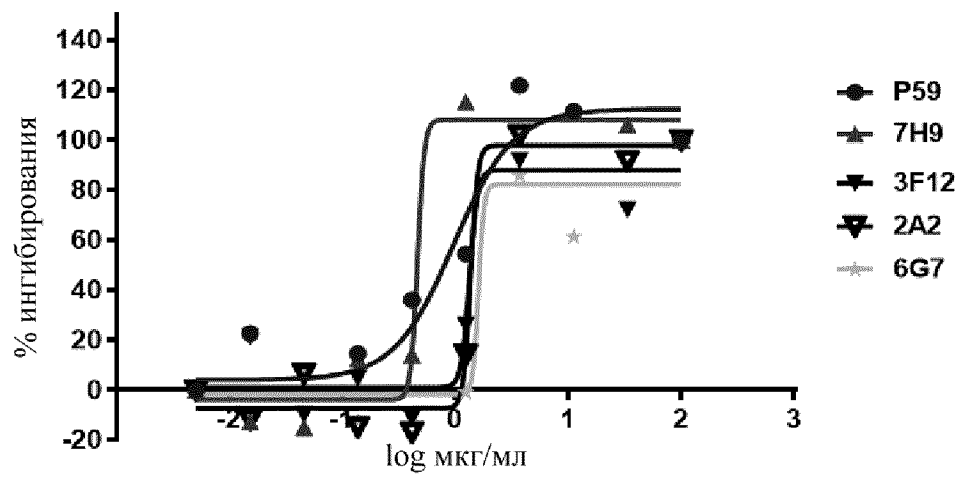
ФИГ. 2В

Присоединение-177/81(O16)



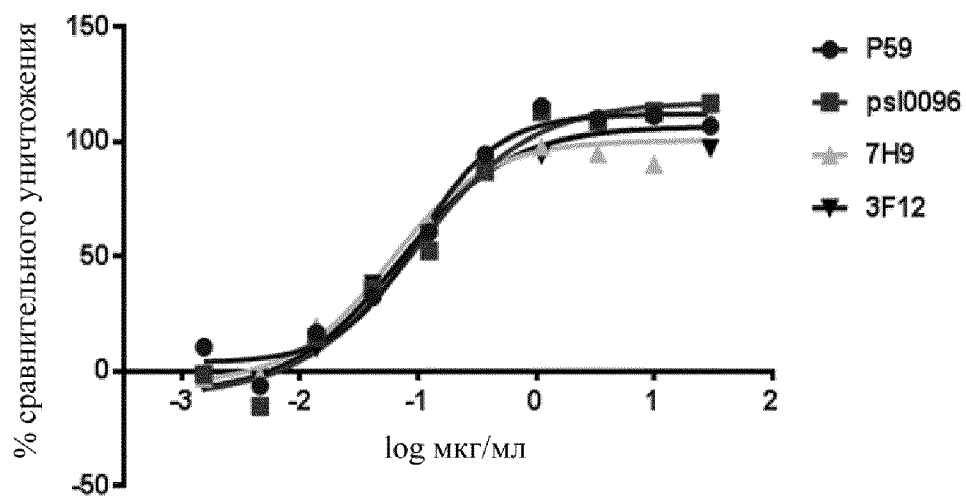
ФИГ. 2С

Присоединение-53/66(O2)



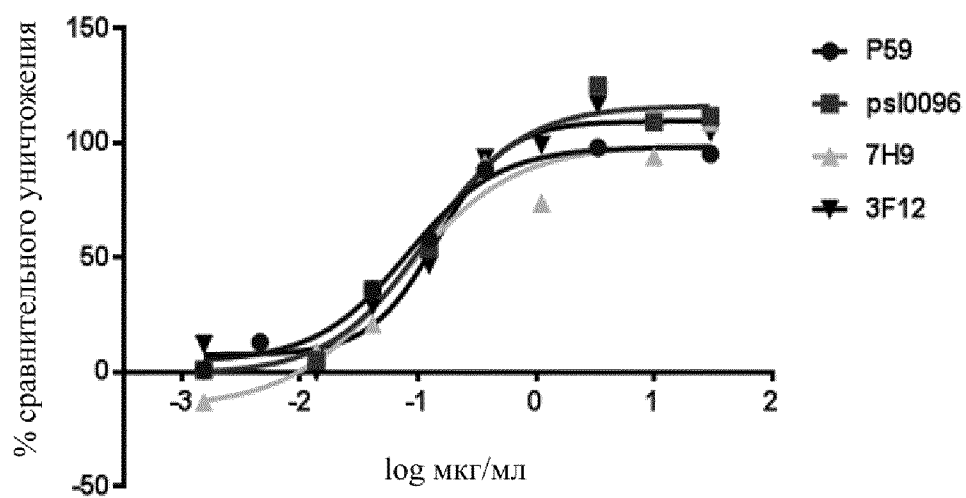
ФИГ. 2В

ОРК-57/66(О6)

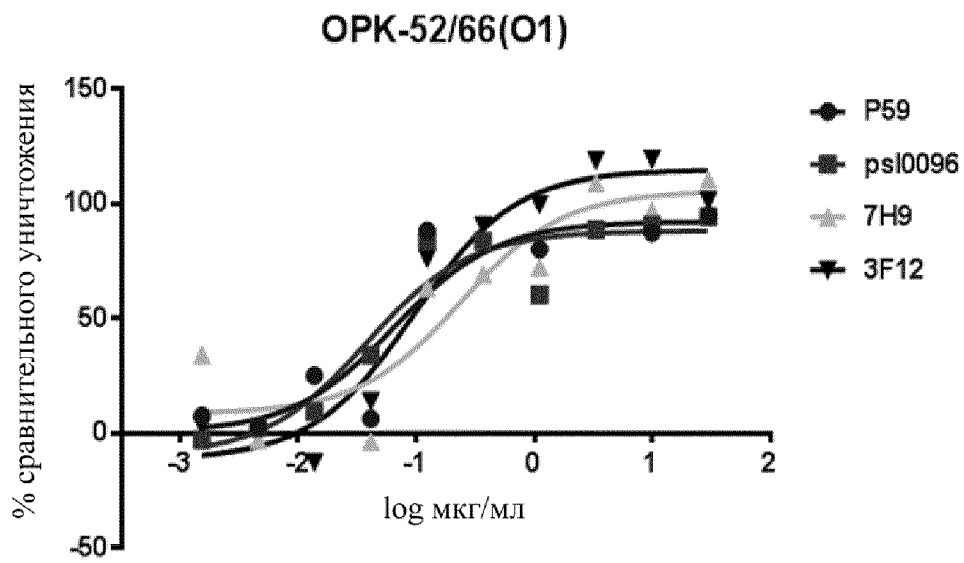


ФИГ. 3А

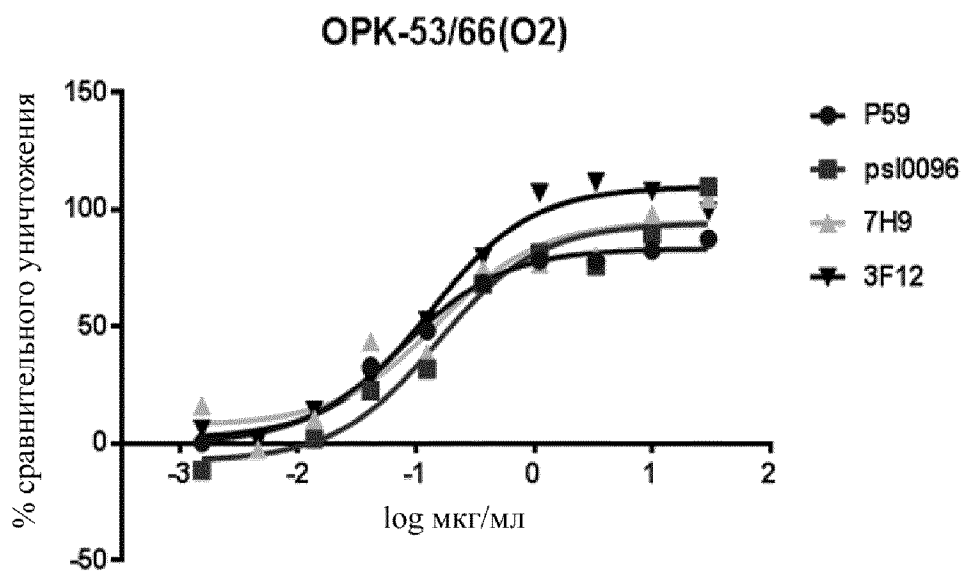
ОРК-177/81(О16)



ФИГ. 3В

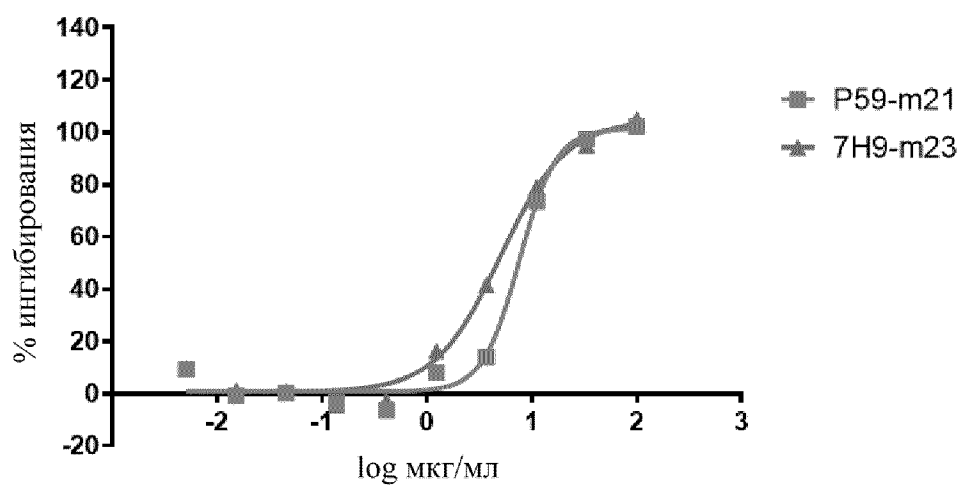


ФИГ. 3С



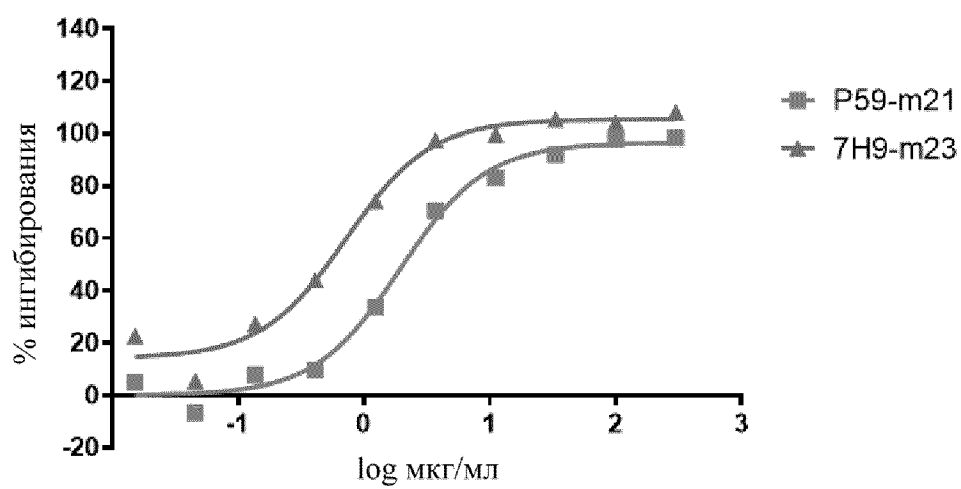
ФИГ. 3D

Присоединение-52/66(O1)



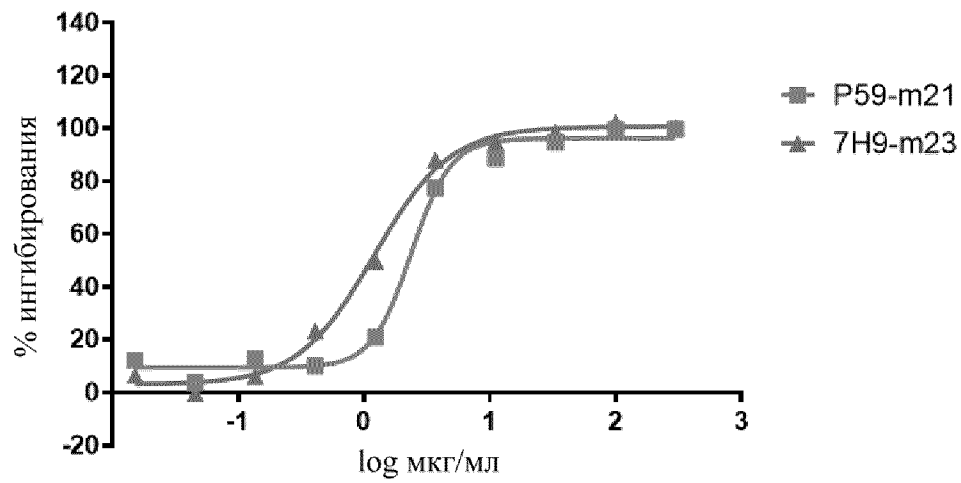
ФИГ. 4А

Присоединение-53/66(O2)



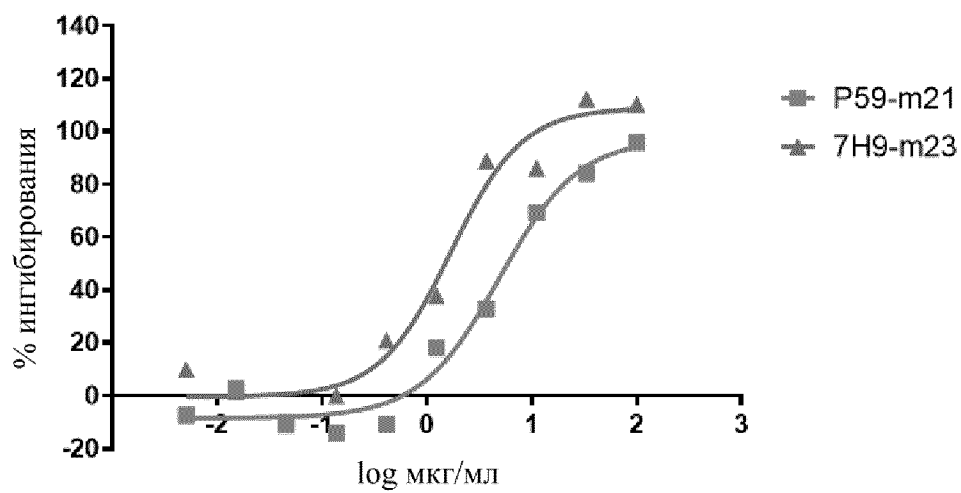
ФИГ. 4В

Присоединение-57/66(O6)



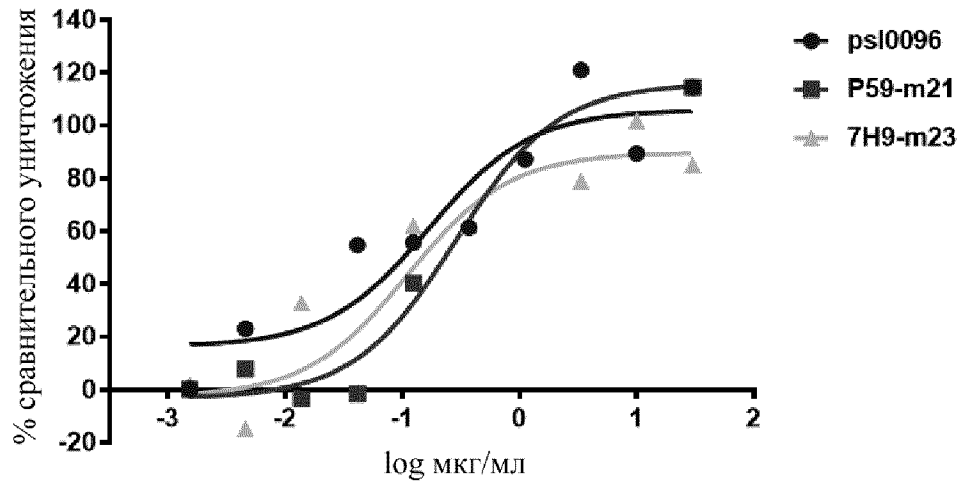
ФИГ. 4С

Присоединение-177/81(O16)



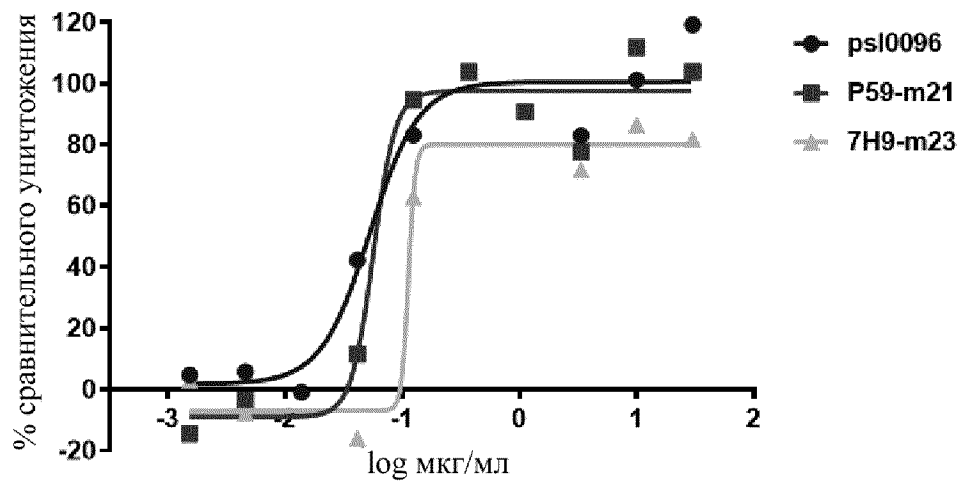
ФИГ. 4D

ОРК-52/66(О1)



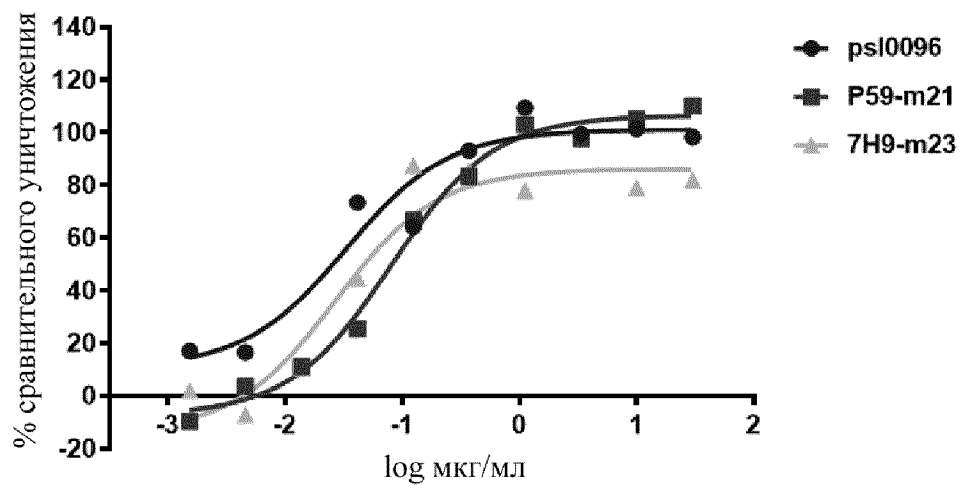
ФИГ. 5А

ОРК-177/81(О16)



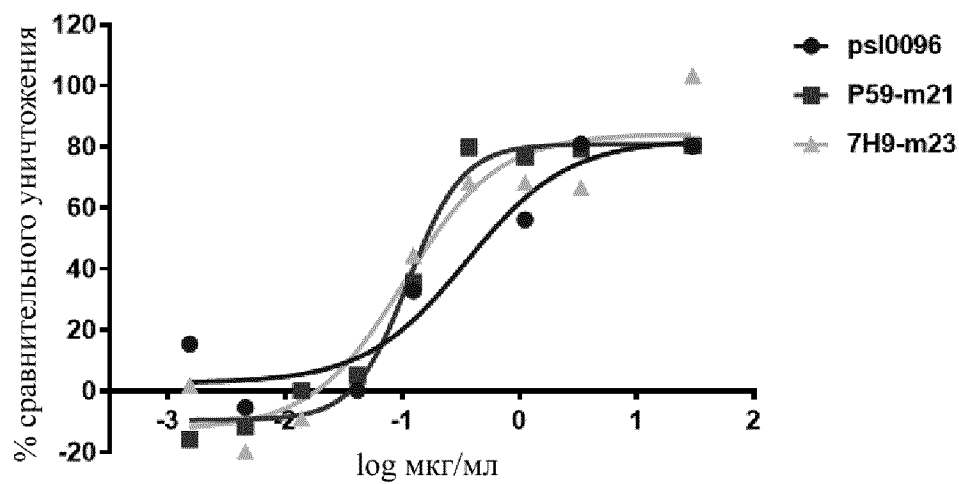
ФИГ. 5В

ОРК-57/66(О6)



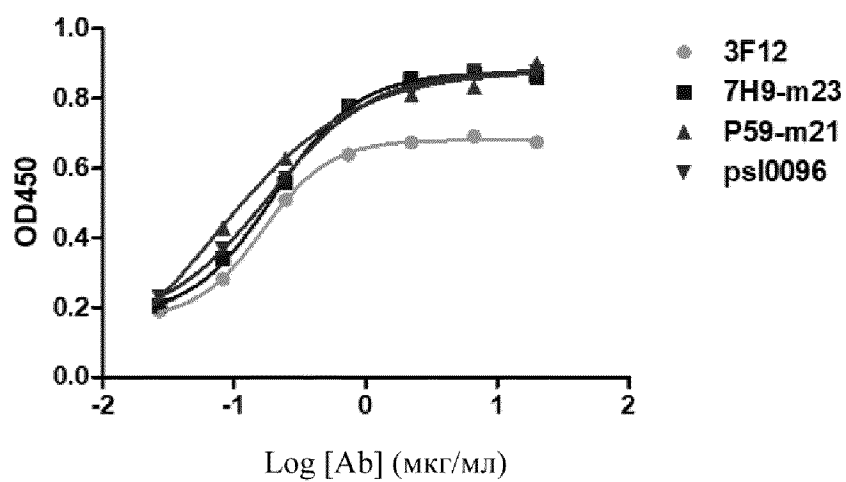
ФИГ. 5С

ОРК-53/66(О2)



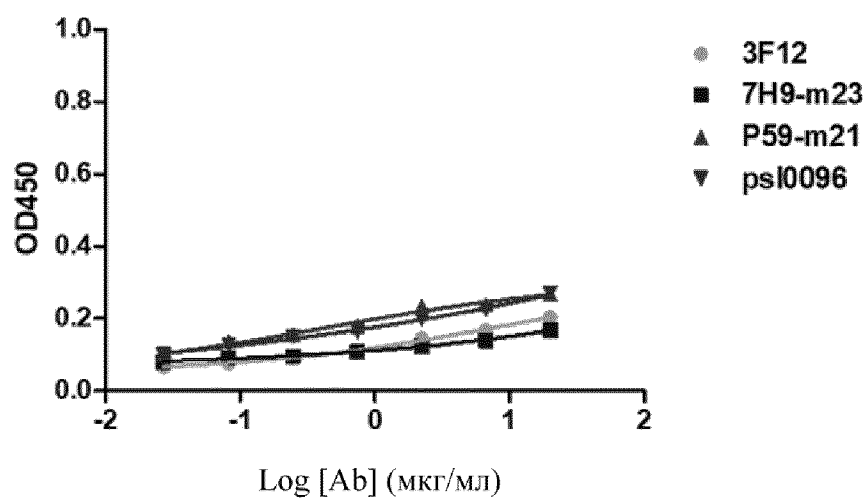
ФИГ. 5D

Активность связывания антитела к Psl с WFA801



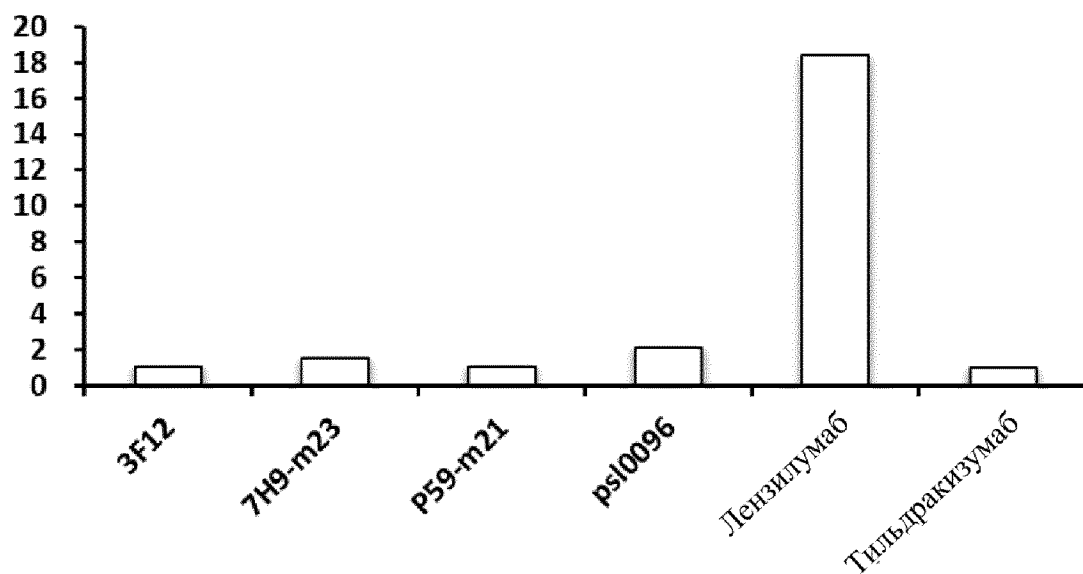
ФИГ. 6А

Активность связывания антитела к Psl с WFA800



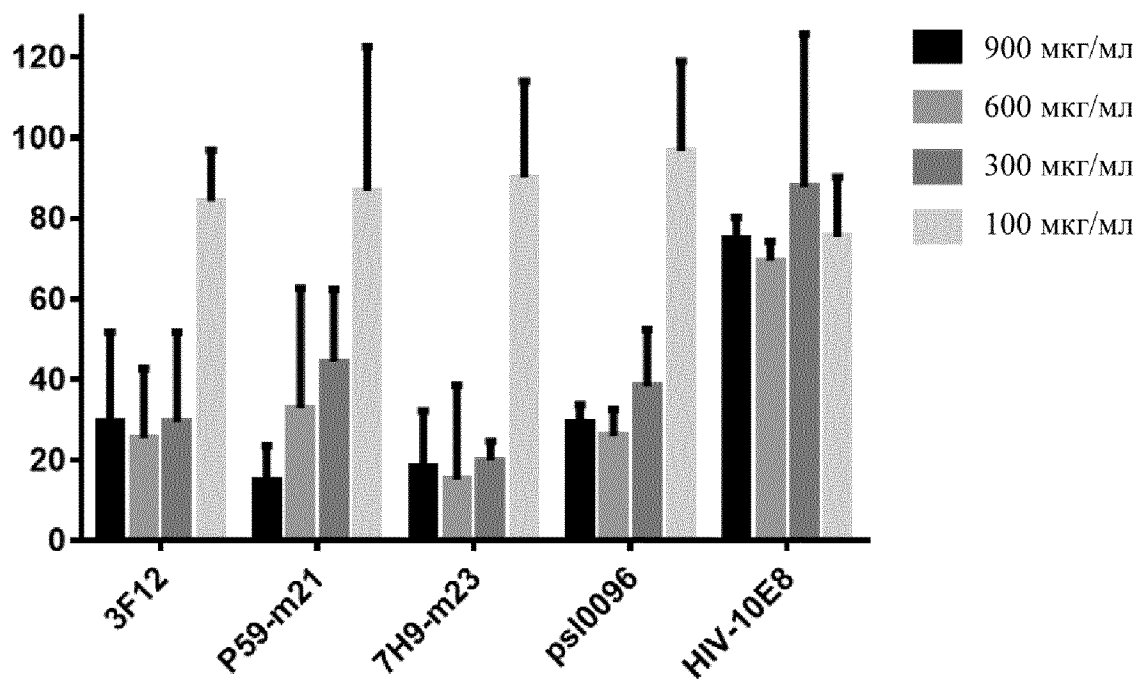
ФИГ. 6В

Показатель по BV ELISA



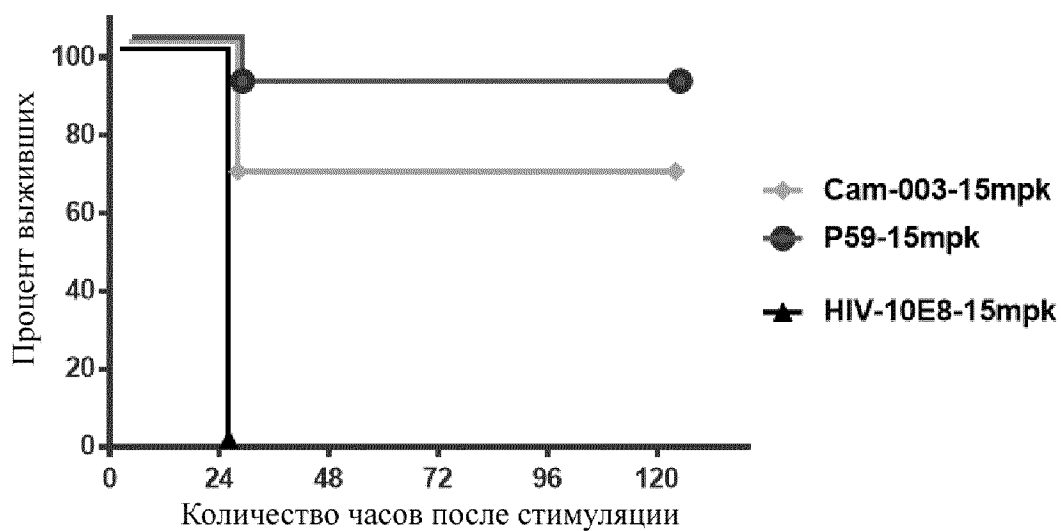
ФИГ. 7

Процент образования биопленки



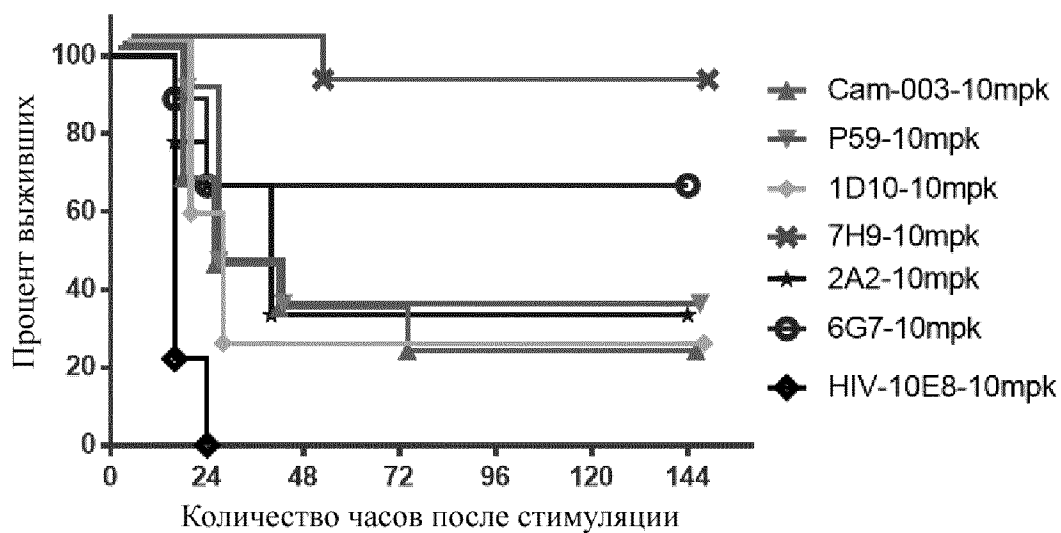
ФИГ. 8

Мышиная модель бактериемии 57/66 стимуляция-(2*LD90)



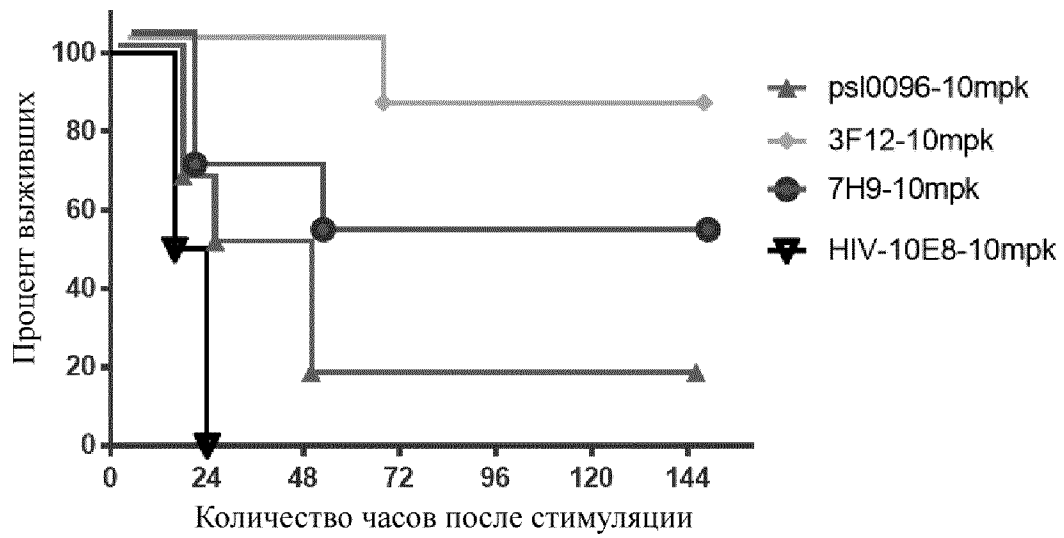
ФИГ. 9А

Мышиная модель бактериемии 57/66 стимуляция-(3*LD90)



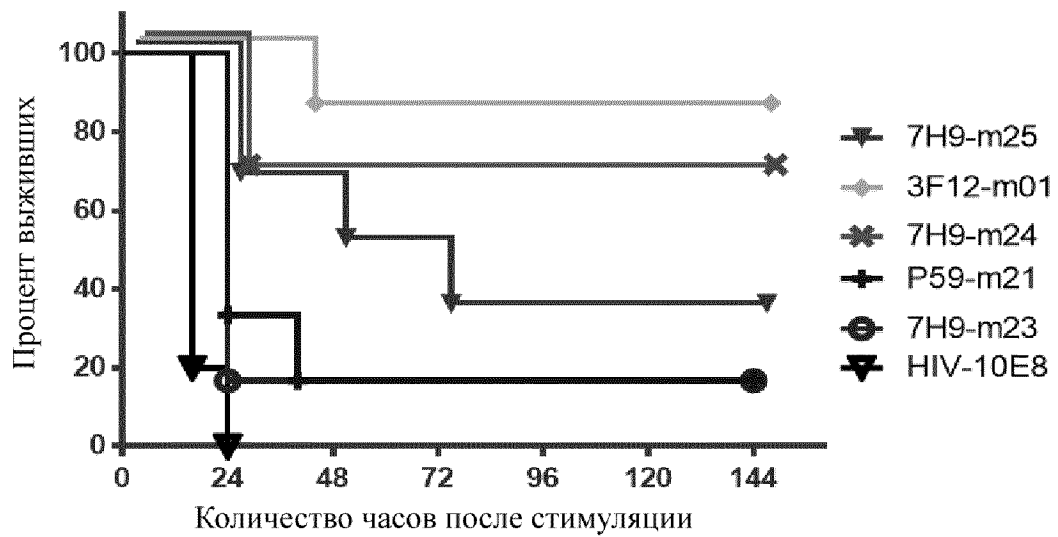
ФИГ. 9В

Модель бактериемии с 57/66 стимуляцией (4*LD90)

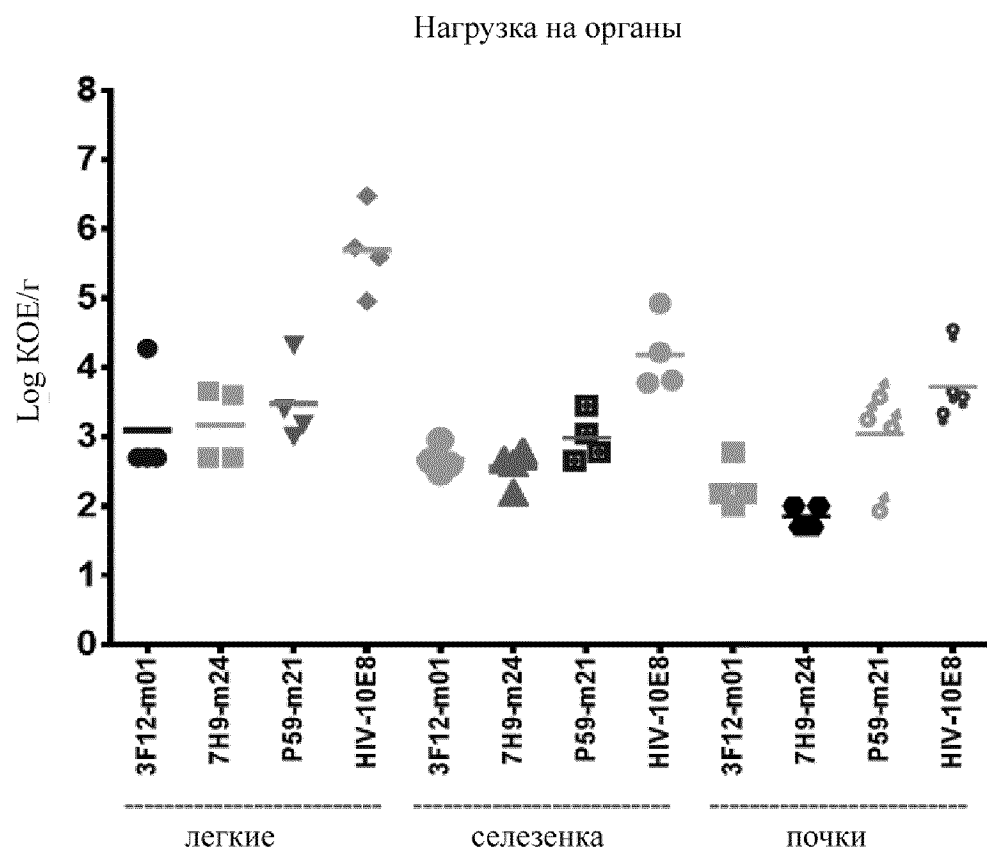


ФИГ. 9С

Модель бактериемии с 57/66 стимуляцией (4*LD90)

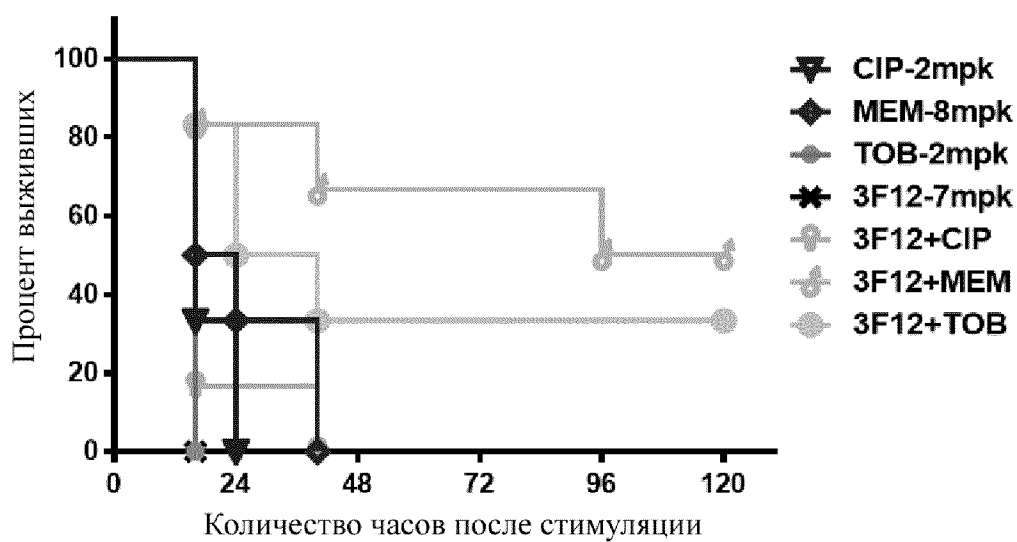


ФИГ. 9D

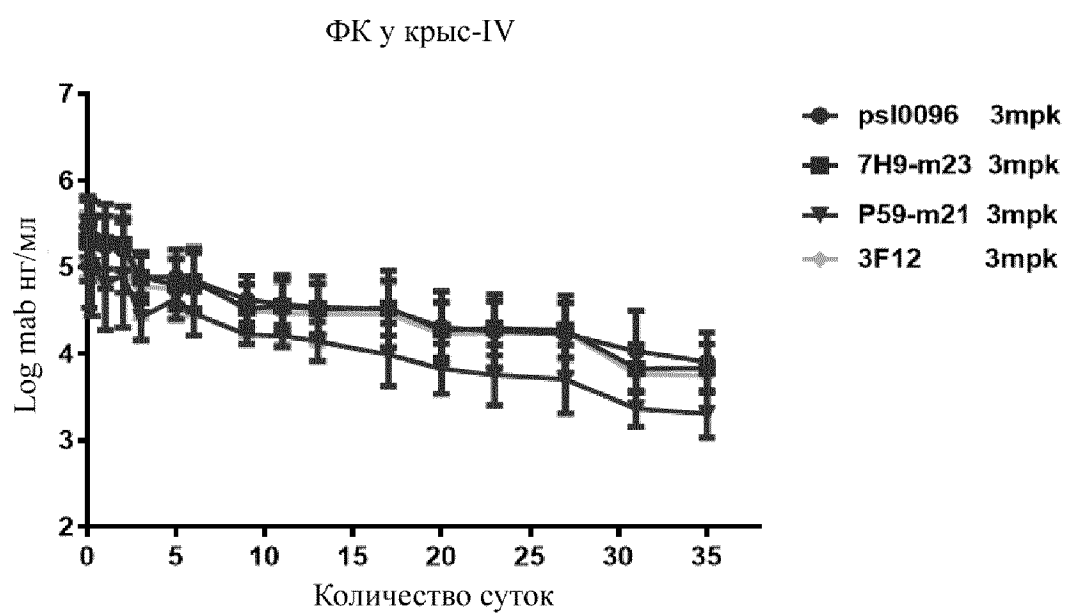


ФИГ. 10

Мышиная модель внутрибрюшинной инфекции 57/66 стимуляция-(3*LD90)



ФИГ. 11



ФИГ. 12